

ARTICULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Prevalencia del Virus de Papiloma Humano en mujeres del Estado Yaracuy

Prevalence of Human Papillomavirus in women of the Yaracuy State

Andreina Fernandes^{1,2*}, María Correnti^{1,2}, María Eugenia Cavazza^{3,4*},
Dayahíndara Veitía³, Diana Ortiz^{3,5}, María Montilla⁶, Gysell Plata⁷,
Ey-Ling Plata⁷ y Maira Ávila^{1,2}

¹Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, Caracas, Venezuela.

²Instituto de Investigaciones Odontológicas Raúl Vincentelli. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela

³Laboratorio de Microbiología Molecular, Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit, Caracas, Venezuela. MPPS-UCV

⁴Cátedra de Bioquímica. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

⁵Cátedra de Inmunología. Escuela de Medicina José María Vargas. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela

⁶Red de atención primaria. Sistema de Salud del Estado Yaracuy. Venezuela

⁷Sistema de Vigilancia Epidemiológica del Virus Papiloma Humano y su vinculación con Cáncer de Cuello Uterino en Venezuela. CFP-202200001-FONACIT. Venezuela.

Article history:

Received December 5, 2023

Received in revised from
December 12, 2023

Accepted December 18, 2023

Available online

February 10, 2024

* Corresponding author:

Andreina Fernandes

María Eugenia Cavazza

Electronic mail address:

cavazzaster@gmail.com

R E S U M E N

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es un virus común relacionado con el cáncer de cuello uterino. Su detección y genotipificación son cruciales para la prevención. Un estudio en el Estado Yaracuy, Venezuela, evaluó a 108 mujeres, encontrando una prevalencia del 27,78% de VPH, siendo los genotipos 16 y 18 los más frecuentes. Aunque no se encontraron lesiones de alto grado, resalta la importancia de la detección temprana. El análisis estadístico reveló una distribución homogénea de edad entre las participantes. Los resultados citológicos mostraron principalmente inflamación moderada. La detección molecular del VPH se realizó con pruebas de alto rendimiento. Aunque Venezuela aún se basa en la citología para el cribado de cáncer de cuello uterino, hay un llamado a considerar pruebas de VPH para mejorar la precisión del diagnóstico. Este estudio proporciona una visión detallada de la epidemiología del VPH en la región y destaca la necesidad de actualizar los programas de detección.

Palabras clave: Virus de Papiloma Humano (VPH), Prevalencia, Genotipos, Detección

A B S T R A C T

Human Papillomavirus (HPV) is a common virus associated with cervical cancer. Its detection and genotyping are crucial for prevention. A study in Yaracuy State, Venezuela, evaluated 108 women, finding a 27.78% prevalence of HPV, with genotypes 16 and 18 being the most frequent. Although no high-grade lesions were found, the importance of early detection is highlighted. Statistical analysis revealed a homogeneous age distribution among participants. Cytological results mainly showed moderate inflammation. HPV molecular detection was performed using high-performance tests. Although Venezuela still relies on cytology for cervical cancer screening, there is a call to consider HPV testing to improve diagnostic accuracy. This study provides a detailed view of HPV epidemiology in the region and emphasizes the need to update screening programs.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV), Prevalence, Genotypes, Detection

INTRODUCCIÓN

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es un virus pequeño, sin envoltura, compuesto por una molécula circular de ADN doble cadena de 8.000 pb, con un virión de 55 nm de diámetro y una cápside icosaédrica de 72 capsómeros, perteneciente a la familia *Papillomaviridae* (1,2). Su genoma codifica 8 marcos abiertos de lectura, destacando el de los oncogenes *E6* y *E7*, cuyas proteínas interactúan directamente con p53 y pRB, respectivamente, contribuyendo con la carcinogénesis (1). Hasta la fecha, se han identificado más de 200 genotipos de VPH,(3) y aproximadamente 40 de ellos pueden infectar la mucosa genital. Según su potencial para desarrollar lesiones malignas, se han clasificado en bajo riesgo oncogénico y alto riesgo oncogénico (2,4).

En 2012, se estimó que más de 600.000 nuevos casos de cáncer eran atribuibles a la infección por VPH, siendo el cáncer de cuello uterino la más frecuente de las patologías relacionadas (5). En 2020, el cáncer de cuello uterino fue el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres con 604.127 nuevos casos y más de 341.831 muertes, lo que representa casi el 8% de todas las muertes por cáncer femenino cada año (6). En Venezuela, el cáncer de cuello uterino representa la segunda causa de incidencia y mortalidad en la población femenina (7), con una tasa estandarizada de 44,5 por 100.000 mujeres y una tasa de mortalidad de 24,2 por 100.000 mujeres entre 30 y 69 años de edad (8).

A pesar del potencial oncogénico, la infección por VPH es un fenómeno transitorio, por lo que se considera una causa necesaria pero insuficiente para el desarrollo de malignidad. Se estima que la mayoría de los individuos sexualmente activos se infectan con uno o más genotipos a lo largo de su vida (3). La prevalencia de VPH aumenta con la severidad de la lesión, siendo el genotipo 16 el más frecuente en todos los estadios, desde células escamosas atípicas de significado indeterminado

(ASC-US) hasta cáncer de cuello uterino, a nivel mundial (9).

En Venezuela, se ha reportado que el genotipo 16 es el más frecuente, tanto en lesiones preinvasoras, (10) como en casos de cáncer de cuello uterino (11), seguido de otros genotipos de alto riesgo oncogénico, como el 18 y el 51. Con base a estos datos, el objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de VPH en población femenina sin lesiones de cuello uterino del Estado Yaracuy, Venezuela, y la distribución de los genotipos más frecuentes.

METODOLOGÍA

Población del estudio

Se evaluaron de forma prospectiva a mujeres que asistieron a consulta ginecológica en los centros de salud del Estado Yaracuy, Venezuela, durante el mes de noviembre de 2022. Los centros de atención incluidos en el estudio fueron: 1) Base de Misiones Rosa Inés-Municipio San Felipe, 2) Ambulatorio Juan José de Maya- Municipio San Felipe 3) Ambulatorio Nicolás Capdevielle-Municipio Cocorote, 4) Alcalá Medina-Municipio Independencia 5) Centro Nacional de Ciencias Aplicadas al Deporte del estado Yaracuy - Universidad Politécnica Territorial (CENACADEY-UPT) –Municipio Independencia.

Las pacientes fueron invitadas a participar en el estudio, con previa información del diseño del estudio y firma del consentimiento informado, aprobado por el Comité de Bioética del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina Dr. Jacinto Convit (BIOE-0003-022010). Se incluyeron pacientes entre 15 y 65 años, que hubiesen comenzado actividad sexual, con cualquier orientación sexual, excluyendo a mujeres positivas para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con histerectomía previa, embarazadas, o que hubiesen cumplido tratamiento vaginal o tenido relaciones sexuales en las 48 horas previas.

Toma de la muestra

A cada paciente se le realizó un examen ginecológico y previa colocación de un espéculo, se tomó primero la muestra exo-endocervical con hisopo de rayón estéril (Puritan Medical®) y se almacenó en un tubo estéril con 1 ml de solución fisiológica, para el diagnóstico molecular de VPH. Para el estudio citológico se utilizó una espátula de Ayre para la recolección de células exo-endocervicales, las cuales fueron extendidas en una lámina de vidrio y fijadas al momento. Las muestras fueron procesadas mediante la coloración de Papanicolaou y evaluadas en un mismo centro, según el sistema Bethesda del 2014 (12).

Extracción del material genético

El aislamiento del material genético se realizó empleando el estuche comercial *Wizard Genomic DNA Purification Kit* (Promega®), siguiendo las especificaciones de la casa comercial.

Detección y tipificación de VPH

El método utilizado para la detección y tipificación viral fue el *Anyplex II HPV28 Detection* (Seegene, Korea), siguiendo las recomendaciones de la casa comercial. Esta metodología se basa en una PCR múltiple en tiempo real, realizada en un equipo CFX96 Real-Time System de Bio-Rad, la cual permite la amplificación, detección y tipificación simultánea de 19 genotipos de alto riesgo y 9 de bajo riesgo, así como del gen de β -globina humana, como control interno, separados en dos juegos de iniciadores: Set A: 14 genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) y Set B: 5 genotipos de alto riesgo (26, 53, 69, 73, 82) y 9 genotipos de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70). Se incluyen 3 controles positivos para cada juego de iniciadores y un control negativo. El análisis de los resultados se realizó mediante el programa Seegene Viewer, el cual reporta los resultados de cada paciente con base a la positividad o negatividad de los genotipos antes mencionados.

Análisis estadísticos

Se realizaron análisis descriptivos, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación típica) en el caso de variables continuas y análisis de frecuencia y tablas de contingencia en el caso de las variables discretas.

RESULTADOS

La muestra del estudio estuvo constituida por 133 pacientes, del género femenino, a quienes se les tomaron las muestras correspondientes para la detección molecular de VPH y la evaluación citológica del cuello uterino. Posterior a la evaluación de calidad, se excluyeron 25 pacientes cuyas muestras no cumplieron con los parámetros necesarios para el correcto procesamiento de las mismas, de las cuales 22 resultaron material insuficiente para la evaluación por biología molecular y 3 insatisfactorias para su evaluación citológica, obteniendo una muestra final de 108 pacientes, con las cuales se hicieron los análisis estadísticos.

Características demográficas

De las 108 pacientes, el promedio de edad fue de $36,83 \pm 12,43$ años, estando distribuidas de forma homogénea en los distintos grupos etarios. El centro asistencial que aportó mayor número de pacientes fue Alcalá Medina, con 25% (27/108) de los casos, seguido de la Base de Misiones Rosa Inés, con 21,30% (23/108) de los casos y el Ambulatorio Juan José de Maya con 18,52% (20/108) (Tabla 1).

Diagnóstico molecular de VPH

Del total de las muestras evaluadas, 27,78% (30/108) resultaron positivas para VPH, de las cuales, la mayor proporción de pacientes positivas estuvo en la población atendida en el Ambulatorio Juan José de Maya con 50,00% (10/20), seguido del Ambulatorio Nicolás Capdevielle con 40,00% (6/15) (Figura 1). De acuerdo a los grupos etarios, la mayor proporción de pacientes positivas para VPH se encontró entre los 46 y 55 años de edad,

con 30% (9/30), seguido del grupo entre los 16 y 25 años, con 26,67% (8/30) (Figura 2).

Tabla 1. Datos demográficos de las pacientes incluidas en el estudio.

Grupo etario (años)	N	Porcentaje (%)
15	1	0,93
16-25	23	21,29
26-35	27	25,00
36-45	2	23,15
46-55	27	25,00
56-65	5	4,62
Centro de salud		
BM Rosa Inés	23	21,30
Ambulatorio Juan José de Maya	20	18,52
Ambulatorio Nicolás Capdevielle	15	13,89
Alcalá Medina	27	25,00
CENACADEY-UPT	5	4,62
CENACADEY	18	16,67

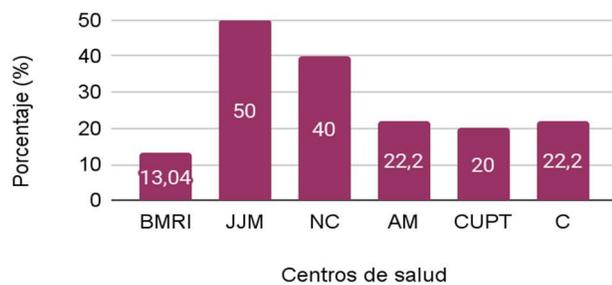


Figura 1. Distribución de las pacientes positivas para VPH según el centro asistencial.

ARI: Base de Misiones Rosa Inés; JJM: Ambulatorio Juan José de Maya; NC: Ambulatorio Nicolás Capdevielle; AM: Alcalá Medina; CUPT: CENACADEY-UPT; C: CENACADEY



Figura 2. Distribución de las pacientes positivas para VPH según el grupo etario

En cuanto a los genotipos de VPH encontrados, los tipos 16 y 18 de alto riesgo oncogénico fueron los más frecuentes en la población evaluada, con 17,5% (7/40) para cada uno, seguidos del 6/11 y 33 con 15,00% (6/40) cada uno. 5% (2/40) de las muestras fueron no tipificables por la metodología empleada (Figura 4). Del total de muestras positivas para VPH, el 46,67% (14/30) fueron infecciones únicas con algún genotipo de alto riesgo, el 43,33% (13/30) correspondió a coinfecciones y finalmente, el 3,33% fue una infección mixta con genotipos de bajo y alto riesgo oncogénico (Figura 3).

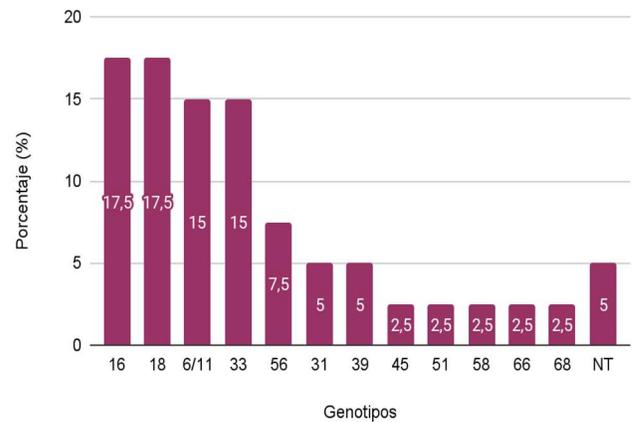


Figura 3. Frecuencia de los genotipos de VPH encontrados en las muestras evaluadas

Diagnóstico citológico

De las 108 muestras evaluadas, 6,48% (7/108) fueron negativas para lesión intraepitelial o malignidad (NLEM). El resultado más frecuente entre las pacientes fue inflamatorio moderado inespecífico con 29,63% (32/108), seguido de inflamatorio moderado específico asociado a

microorganismos, con 14,81% (16/108), siendo la vaginosis bacteriana el diagnóstico más frecuente, además de la presencia de *Candida sp.* y *Trichomonas vaginalis*. Solo 2 pacientes tuvieron un diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), representando el 1,85% (Figura 4).

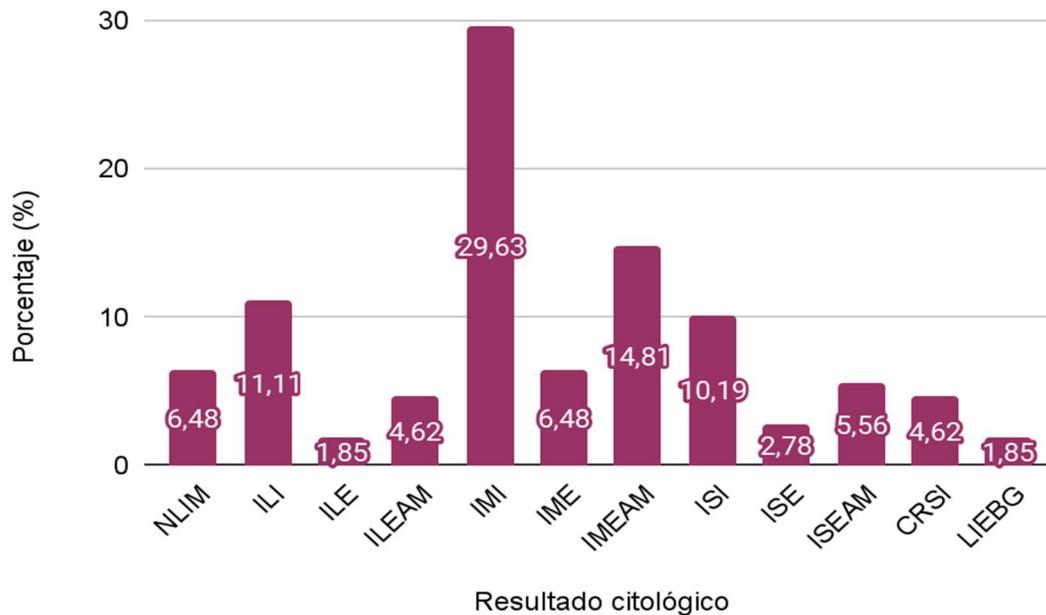


Figura 4. Distribución de las muestras según el resultado de la evaluación citológica, de acuerdo al sistema Bethesda.

NLIM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad; ILI: Inflamatorio leve inespecífico; ILE: Inflamatorio leve específico; ILEAM: Inflamatorio leve específico asociado a microorganismos; IMI: Inflamatorio moderado inespecífico; IME: Inflamatorio moderado específico; IMEAM: Inflamatorio moderado específico asociado a microorganismos; ISI: Inflamatorio severo inespecífico; ISE: Inflamatorio severo específico; ISEAM: Inflamatorio severo específico asociado a microorganismos; CRSI: Cambios reactivos severos inflamatorios; LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado.

Al correlacionar los resultados citológicos, con los resultados de biología molecular encontramos que las pacientes positivas para VPH tuvieron un diagnóstico de inflamatorio leve específico (1/2) y lesión intraepitelial de bajo grado (1/2) en 50% cada uno. 41,67% (5/12) tuvieron un diagnóstico de inflamatorio leve inespecífico y 36,36% (4/11) inflamatorio severo inespecífico. 28,57% (2/7) de las pacientes positivas para VPH, tuvieron un resultado negativo para lesión intraepitelial o malignidad. Ninguna paciente fue diagnosticada con una lesión preinvasora de cuello uterino de alto grado (Figura 5).

DISCUSIÓN

La infección genital por VPH constituye una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo. Alrededor del 12% de las mujeres con citología normal tienen infección por VPH detectable, siendo de tipo asintomática. Sin embargo, esta prevalencia puede variar en función de la edad y de la región geográfica. En términos generales, las regiones con una mayor prevalencia de infección por VPH son aquellas que tienen una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino, por ejemplo, en América Latina y el Caribe alcanza 16,1% (13).

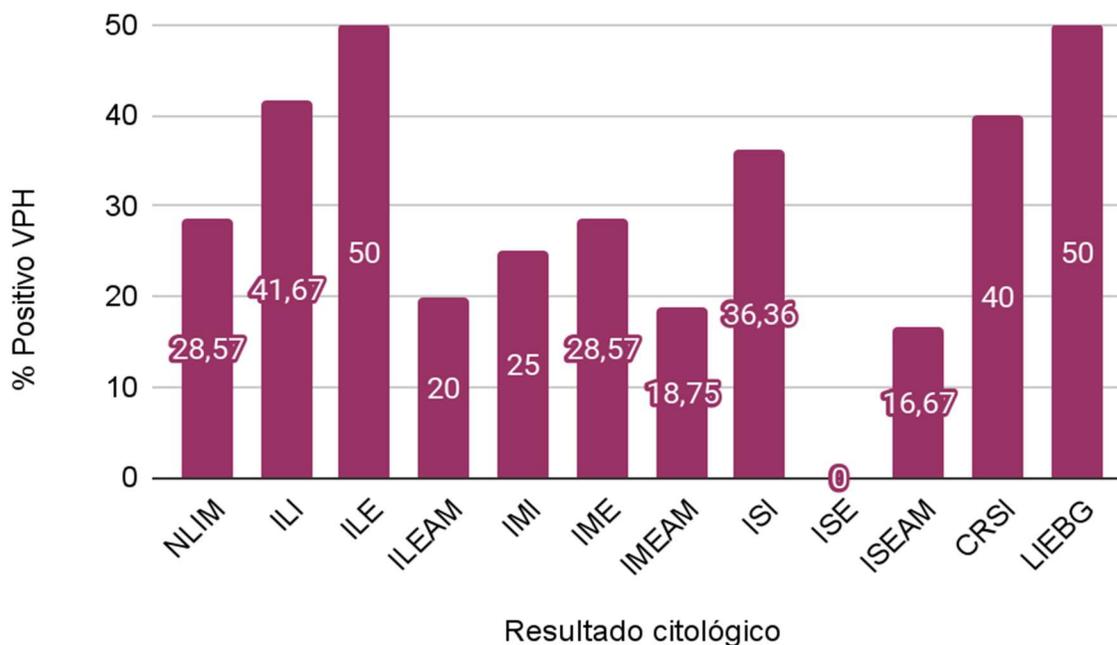


Figura 5.- Distribución de las pacientes positivas para VPH según el resultado de la citología de cuello uterino.

NLIM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad; ILI: Inflamatorio leve inespecífico; ILE: Inflamatorio leve específico; ILEAM: Inflamatorio leve específico asociado a microorganismos; IMI: Inflamatorio moderado inespecífico; IME: Inflamatorio moderado específico; IMEAM: Inflamatorio moderado específico asociado a microorganismos; ISI: Inflamatorio severo inespecífico; ISE: Inflamatorio severo específico; ISEAM: Inflamatorio severo específico asociado a microorganismos; CRSI: Cambios reactivos severos inflamatorios; LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado.

El presente estudio aporta información epidemiológica sobre la frecuencia de infección por VPH en mujeres jóvenes, sexualmente activas e inmunocompetentes, encontrando que cerca del 30% de la población evaluada resultó positiva en hisopados de cuello uterino, siendo el genotipo 16 el más frecuentemente encontrado. Sin embargo, no se detectaron lesiones preinvasoras de alto grado, mediante la citología.

Al comparar los resultados de este estudio con otros reportes nacionales, encontramos que el porcentaje de detección de VPH es mucho mayor, observando un rango entre 68% y 100% para LIEBG, y 95% y 100% para lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) (10,11,14). Sin embargo, debemos considerar que en esos estudios las pacientes fueron seleccionadas por su diagnóstico citológico, mientras que en el presente estudio se incluyeron pacientes sin control ginecológico previo. Incluso, al correlacionar con

los resultados de citología, solo se reportaron dos casos de LIEBG, sin encontrar lesiones de alto grado.

Vale la pena destacar, que el genotipo 16 continúa siendo el tipo con mayor circulación en la población venezolana, independientemente del diagnóstico citológico, con un rango de detección entre 20% y 50%, según la severidad de la lesión. El segundo lugar depende de la población estudiada, siendo los genotipos 18, 51 y 52 de alto riesgo oncogénico los reportados en distintos escenarios del país (10,11,14,15).

Entre los 13 genotipos de VPH de alto riesgo, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 52 y 58 tienen una tasa aproximada de progresión del 20% a una neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC3) o superior, en un plazo de 5 años, considerándose de riesgo especialmente alto (16). Y particularmente, pacientes positivas para el genotipo 16 tienen un

riesgo a 3 años de 60% de desarrollar un NIC3+, destacando la importancia del manejo individualizado y basado en el riesgo clínico, según el genotipo (17).

El término “infección subclínica por VPH” define una situación donde las pruebas moleculares, a partir de hisopados o biopsias, detectan el genoma del virus, mientras que ni la citología, ni la histología pueden detectar células anormales, tampoco se pueden diagnosticar lesiones mediante colposcopia, en pacientes clínicamente sanas (18).

En el presente trabajo se determinó una prevalencia de infección subclínica por VPH de 28,57% en pacientes clínicamente sanas y con un resultado de NLEM. En un estudio transversal donde se evaluó la prevalencia de VPH en 13 países, se estimó que entre 1,4% y 25,6% de las mujeres con citología normal presentaban la infección viral, con marcadas diferencias según el rango de edad y la región geográfica, siendo la prevalencia global de 10,4%. A nivel de América, la prevalencia general fue de 13%, y para Sudamérica de 12,3%. Sin embargo, no se incluyeron datos de Venezuela. Estos autores concluyen que la prevalencia fue mayor en países menos desarrollados, en comparación con países desarrollados (15,5% vs 10,0%) y que fue más alta en mujeres jóvenes (13).

En general, la curva de la infección por VPH es consistente en todas las regiones del mundo. Muestra un pico de prevalencia después del inicio de las relaciones sexuales y hasta los 30 años, que puede alcanzar cifras del 80% en determinadas poblaciones. Este incremento es debido a las infecciones transitorias que son rápidamente eliminadas. Posteriormente disminuye y se estabiliza progresivamente a partir de la mediana edad.(13) Sin embargo, en países con tasas de prevalencia del VPH muy elevadas (por ejemplo, los del África Subsahariana) muestran estimaciones de VPH a los 34-55 años muy superiores al 5-10% esperado, y en general muestran un segundo pico intenso después de los 55 años.(5) Este comportamiento se observa en la

población estudiada, donde vemos un pico de positividad para VPH entre los 16 y 25 años, y un segundo pico entre los 46 y 55 años.

Es por ello que infecciones latentes y reactivaciones a edades más avanzadas pueden contribuir a una pequeña fracción de los cánceres de cuello uterino. En ensayos clínicos y observacionales de cohortes, la mayoría de las lesiones preinvasoras están precedidas por infecciones persistentes con genotipos de VPH de alto riesgo, por lo que las pruebas de detección del DNA de VPH ha permitido una prevención eficaz del cáncer de cuello uterino (5).

Varios estudios clínicos han demostrado que la implantación del cribado basado en VPH mejora la sensibilidad de la detección de lesiones preinvasoras de alto grado y concluyen que un resultado negativo para la infección por VPH ofrece mayor seguridad en la predicción del riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC3) en un plazo de 3 años.(19,20) En la actualidad, varios países han implantado el cribado primario con pruebas de detección molecular de VPH y varias asociaciones internacionales lo recomiendan, reconociendo que las infecciones por VPH en mujeres jóvenes suelen ser transitorias (20).

A pesar de ello, según Gomes y col.(21) en Venezuela no se ha implementado este tipo de cribado basado en pruebas de VPH, manteniéndose el cribado basado en citología convencional en mujeres entre los 25 y 64 años, cada 3 años, posterior a 2 citologías consecutivas anuales negativas. Sin embargo, existe la necesidad de una actualización de los programas de cribado primario para cáncer de cuello uterino, demostrado por Fernandes y col.,(22) quienes reportan que 96,21% de los ginecólogos encuestados afirman la necesidad de incorporar las pruebas de VPH al programa de cribado y 97,63% considera pertinente realizar una actualización del mismo.

Una de las fortalezas del estudio es que la detección de VPH se realizó mediante pruebas de alto rendimiento, según lo recomendado por el plan 90-70-90 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la erradicación del cáncer de cuello uterino, (23) además de ser el primer abordaje del Estado Yaracuy para la evaluación de la distribución de genotipos de VPH en la región, teniendo así una visión más completa de la distribución de los mismos en el país. Así como también una de las debilidades más importantes fue no contar con la citología en base líquida, la cual no está establecida en el país dentro del cribado primario de cáncer de cuello uterino.

CONCLUSIÓN

La detección de la infección por VPH en el Estado Yaracuy fue de 27,78%, siendo los genotipos 16 y 18 los más frecuentemente encontrados. Sin embargo, no hubo detección de lesiones de alto grado en cuello uterino.

Conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los miembros del grupo de investigación tiene conflictos de intereses con las instituciones ni casas comerciales.

Financiamiento

Este proyecto fue financiado por el proyecto CFP No. 202200001.FONACIT. Ministerio del Poder Popular para la Ciencia y la Tecnología. Venezuela

Agradecimientos

Agradecemos la amplia colaboración del personal de FUNDACITE del Estado Yaracuy en particular a su presidente Miguel Solórzano

A todo el personal de enfermería, el reconocimiento de su constancia y mística de trabajo

A la Lic. Estela Jácome. Pro salud. Estado Yaracuy, por el impulso en la ejecución de la pesquisa

Al Dr. Freddy Leal. Asesor médico del Gobierno Bolivariano del Estado Yaracuy, por su seguimiento y oportuna guía en la conformación del grupo de trabajo en Yaracuy

A todo el personal dedicado al procesamiento de las citologías en el Laboratorio de Anatomía Patológica del hospital Central de San Felipe “DR. Plácido Daniel Rodríguez Rivero”

REFERENCIAS

1. Hareža DA, Wilczyński JR, Paradowska E. Human Papillomaviruses as Infectious Agents in Gynecological Cancers. Oncogenic Properties of Viral Proteins. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 5;23(3):1818. doi: 10.3390/ijms23031818.
2. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedicallscience.* 2015;9:1–9.
3. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology [Internet].* 2018;47:14–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006>
4. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30(SUPPL.5):F55–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083>
5. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 22;2:16086.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209–49.
7. Capote Negrín L. Resumen del cáncer en Venezuela. 2012. *Rev Venez Oncol.* 2015;27(4):256–68.
8. International Agency for Research on Cancer [Internet]. [Revisado el 05 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/862-venezuela-bolivarian-republic-of-fact-sheets.pdf>.
9. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: A meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131:2349–59.
10. Ávila M, Genatios U, Blanch R, de Guglielmo Z, Fernandes A, Veitía D, et al.

- Genotipificación de virus de papiloma humano en mujeres con lesiones de cuello uterino. *Revista Venezolana de Oncología*. 2013;25(3):157–65.
11. Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Ávila M, Fernandes A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2011;121(3):527–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.02.003>
 12. Nayar R and Wilbur D (2015) **The Pap Test and Bethesda 2014** *Acta Cytol* **59**(2) 121–132 <https://doi.org/10.1159/000381842> PMID: 25997404
 13. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 453-459.
 14. Latan J, Fernandes A, López M, Fermín M, Correnti M. **Detección de la infección por Virus de Papiloma Humano en ano en pacientes con lesiones en cuello uterino**. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;7(2):92-99.
 15. Toro M, López M. Infección por virus papiloma humano en pacientes con citología de cuello uterino negativa. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2017;77(1):11 - 20
 16. Kusakabe M, Taguchi A, Sone K, Mori M, Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int J Clin Oncol*. 2023 Aug;28(8):965-974. doi: 10.1007/s10147-023-02337-7.
 17. Perkins RB, Wentzensen N, Guido RS, Schiffman M. Cervical Cancer Screening: A Review. *JAMA*. 2023; 8;330(6):547-558.
 18. Kalantari M, García A, Morales C, Zuna R, Pérez D, Calleja I, et al. Laser Capture Microdissection of Cervical Human Papillomavirus Infections: Copy Number of the Virus in Cancerous and Normal Tissue and Heterogeneous DNA Methylation. *Virology*. 2009; 390(2): 261-267.
 19. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:91–6.
 20. Viveros-Carreño D, Fernandes A, Pareja R. Updates on cervical cancer prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Mar 6;33(3):394-402. doi: 10.1136/ijgc-2022-003703. PMID: 36878567.
 21. Gomes M, Moura N, Magalhães L, Silva R, Silva B, Rodrigues IR, et al. Systematic literature review of primary and secondary cervical cancer prevention programs in South America. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e96.
 22. Fernandes A, Pérez M, Ávila M, Fuenmayor J, Karolinski A, Hoegl J. Perspectiva actual sobre la prevención del cáncer de cuello uterino en Venezuela. Valoración mediante una encuesta. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2022; 82 (3): 340-349.
1. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem; 2020 [consultado el 06 de septiembre de 2023]. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>



Mexican Academy of Health Education A.C. Membership: Our commitment is to keep professionals and students in training updated in this constantly evolving area. If you are interested in being part of our community and accessing exclusive benefits, the first step is to obtain your membership. Join us and stay up to date with advances in health education.

MEMBERSHIP SUBSCRIPTION IS FREE. Request your membership to the <https://forms.gle/kVYBYRdRnYZff14y9>

