

ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Estudio de la infección por Virus Papiloma Humano en el estado de Guaira, Venezuela

Study of Human Papillomavirus infection in the state of Guaira, Venezuela

Dayahindara Veitía¹, Maira Ávila¹, Andreína Fernandes¹, Diana Ortiz², Mariana Aurrecoechea³, Jeison Marcano³, Juan López³, María Correnti¹
y María Eugenia Cavazza^{2*}

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

² Laboratorio de Microbiología Molecular, Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina, Caracas. Venezuela

³ Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital José María Vargas. IVSS. La Guaira. Venezuela

Article history:

Received April 1, 2024

Received in revised from April 27, 2024

Accepted April 29, 2024

Available online

May 14, 2024

* Corresponding author:

María Eugenia Cavazza Porro

Electronic mail address:

cavazzaster@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9605-8295>

0002-9605-8295

R E S U M E N

Este estudio tiene como objetivo contribuir con la data nacional, mediante del tamizaje de VPH a través de pruebas de biología molecular y compara su efectividad respecto al Papanicolaou. Se incluyeron 119 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 2 pacientes por no cumplir con los criterios, quedando 116 muestras incluidas para el estudio. El aislamiento de ADN así como detección y tipificación de VPH se realizaron con los estuches comerciales Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega®) y Seeplex HPV4A ACE (Seegene, Corea) respectivamente siguiendo las especificaciones de las casas comerciales. La edad promedio de las pacientes fue de $39,39 \pm 13,255$, con respecto al diagnóstico citológico se pudo observar que la inflamación moderada inespecífica fue el diagnóstico más frecuente (28,4%) seguido de la inflamación leve inespecífica (23,3%); las LIEbg fueron reportadas en 8,6% de los casos evaluados. El 30% de las pacientes resultó positivas para la infección por VPH siendo los genotipos de AR los más frecuentes (80%) seguidos de la co-infección del genotipo 16 con otros de AR (11,4%). Se observó una relación entre el diagnóstico citológico inflamatorio y la infección viral por lo que se sugiere un seguimiento de este grupo de mujeres ya que esto se asocia con la progresión hacia LIEbg y posterior desarrollo de cáncer cervical.

Palabras claves: Cuello uterino, Virus Papiloma Humano (VPH), Detección, Infección

A B S T R A C T

This study aims to contribute to the national data, through HPV screening through molecular biology tests and compares its effectiveness with respect to the Pap smear. 119 female patients were included, from whom the corresponding samples were taken for molecular HPV detection and cytological evaluation of the cervix. After the quality evaluation, 2 patients were excluded for not meeting the criteria, leaving 116 samples included for the study. DNA isolation as well as HPV detection and typing were performed with the commercial kits Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega®) and Seeplex HPV4A ACE (Seegene, Korea) respectively following the specifications from the commercial companies. The average age of the patients was 39.39 ± 13.255 , with respect to the cytological diagnosis it could be observed that moderate non-specific inflammation was the most frequent diagnosis (28.4%) followed by mild non-specific inflammation (23.3%); LIEbg were reported in 8.6% of the cases evaluated. 30% of the patients tested positive for HPV infection, with HR genotypes being the

most frequent (80%) followed by co-infection of genotype 16 with other HR (11.4%). A relationship was observed between the inflammatory cytological diagnosis and viral infection, which is why follow-up of this group of women is suggested since this is associated with progression towards LIEbg and subsequent development of cervical cancer.

Keywords: Cervix, Human Papillomavirus (HPV), Detection, Infection

INTRODUCCIÓN

En 2013 la OMS identificó al cáncer cervical (CC) como una intervención prioritaria en su *Global Action Plan for the Prevention and Control*. Esta malignidad tiene como agente etiológico a la infección persistente por los denominados genotipos de alto riesgo del Virus Papiloma Humano (VPHar), especialmente los genotipos 16 y 18. El riesgo de contraer la infección generalmente predomina en mujeres jóvenes menores de 25 años de edad, alcanzando este grupo etario aproximadamente el 30% de las infectadas. Diversos estudios han colaborado en que existen también otros factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad como por ejemplo la edad en la que se produjo la primera relación sexual, el número de hijos, los antecedentes sexuales de la pareja, el número de compañeros sexuales, no utilizar preservativo, y la falta de recursos para no realizarse tamizajes (1).

La asociación de la infección por VPH con el carcinoma cervical fue descrita por primera vez en los años 80 por Zur Hausen, desde ese entonces y durante los últimos treinta años se han realizado estudios prospectivos que han confirmado la presencia de genotipos de bajo y alto riesgo oncogénico de VPH en la población sexualmente activa y han demostrado que la persistencia de la infección viral conlleva al desarrollo del cáncer de cuello uterino (2).

Los estudios de cohortes aleatorizados indican que el cribado basado en la prueba molecular para la detección del VPH proporciona un 60-70% más de protección contra el CC que el cribado citológico, permitiendo además ampliar los intervalos de cribado con seguridad (3), es por esta razón que las directrices de los países desarrollados, entre ellos las estadounidenses, australianas y europeas,

recomiendan la implementación de las pruebas moleculares de VPH para la detección temprana de CC (4).

El diagnóstico precoz ha sido la intervención sanitaria más eficiente y costo-efectiva a nivel mundial, mediante el tamizaje de pacientes de riesgo para detectar anomalías celulares en el cuello uterino. En la actualidad, en Venezuela, el método más utilizado es la citología cervical o Papanicolau (PAP), cuya eficacia es limitada por la calidad de la obtención e interpretación de la muestra, por lo que su principal beneficio es su bajo costo y fácil realización (5). Sin embargo, las pruebas de tamizaje de detección molecular de VPH, generalmente se realizan en centros privados. Lo cual no se encuentra disponible en su totalidad en los centros de salud de la red pública (6) (7).

El hecho de que la infección por VPH representa el factor etiológico del CC es de suma importancia ya que actualmente existen vacunas que pueden prevenir la infección viral, pues desde hace algunos años la vacunación contra el VPH ha demostrado ser altamente efectiva en la prevención de infecciones y lesiones relacionadas con el virus en el tracto genital en adolescentes de ambos sexos, con un alto margen de seguridad y una respuesta inmune confiable a lo largo del tiempo la Organización Mundial de la Salud (OMS) promueve el programa 90-70-90, con el objetivo de alcanzar 90 % de vacunación de la población femenina entre 9 y 14 años, 70 % de cribado con pruebas de alto rendimiento para la detección de VPH en mujeres a los 30 y 45 años, y 90 % de tratamiento oncológico adecuado, con la intención erradicar el cáncer de cuello uterino para el año 2030 (2).

A pesar de los conocimientos actuales de la relación entre la infección por VPH y el desarrollo de CC, en Venezuela no se dispone de datos estadísticos actualizados de tamizaje de VPH ni tampoco de alguna de las vacunas en el sistema público nacional de vacunación, por lo que este estudio tiene como objetivo contribuir con la data nacional, mediante del tamizaje de VPH a través de pruebas de biología molecular y compara su efectividad respecto al Papanicolaou.

MÉTODOS

Población de estudio

Se evaluaron de forma prospectiva a mujeres que asistieron a consulta ginecológica Enel Hospital José María Vargas del estado la Guaira, Venezuela, en el período octubre-noviembre 2022. Las pacientes fueron invitadas a participar de forma voluntaria en el estudio, previamente se les suministró información sobre el diseño del estudio y se les invitó a firmar el consentimiento informado, el cual fue 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, sin distinción de su orientación sexual, se excluyeron mujeres positivas para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con histerectomía previa, embarazadas, que hubiesen cumplido tratamiento vaginal o tenido relaciones sexuales en las 48 horas previas a la toma de la muestra.

Toma de la muestra

Las pacientes fueron sometidas a un examen ginecológico, inicialmente se tomó la muestra exo-endocervical con hisopo de rayón estéril (Puritan Medical®); las muestras se almacenaron en un tubo estéril con 1 mL de solución fisiológica, para el diagnóstico molecular de VPH. Las muestras empleadas en el estudio citológico fueron tomadas empleando con una espátula de Ayre, las células exo-endocervicales fueron extendidas en una lámina de vidrio y fijadas al momento, las mismas fueron procesadas mediante la coloración de

Papanicolaou y evaluadas en un mismo centro, según el sistema Bethesda del 2014 (8).

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 VPH

La detección del genoma viral se realizó empleando el estuche comercial Seeplex HPV4A ACE (Seegene, Corea), el cual está diseñado para la detección de VPH 16 y/o VPH 18, detección de 16 tipos de VPH HR (es decir, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82), y VPH de bajo riesgo tipos 6/11. La PCR multiplex optimizada se realizó en reacciones de 20 µL que contenían ADN, mezcla de cebador, mezcla maestra 2X (Seegene, Corea) y 8-metocipsoraleno (MOP), lo que evita la contaminación del ADN para su amplificación. La amplificación por PCR se realizó en un termociclador Eppendorf (Mastercycler® ep) con las siguientes condiciones: Después de un paso de precalentamiento a 94 °C durante 15 minutos, se llevaron a cabo 40 ciclos de amplificación en el termociclador, bajo las siguientes condiciones: desnaturalización a 94 °C durante 30 segundos, recocido a 60 °C durante 90 segundos y extensión a 72 °C durante 90 segundos. La amplificación se completó con un paso de extensión final a 72 °C durante 10 minutos. Los productos de PCR amplificados se separaron en un sistema de electroforesis en agarosa al 2% teñido con sybr safe, y visualizado en un fotodocumentador (ChemiDoc™ XRS +) BIO-RAD. Se incluye un control positivo, un control interno de la reacción, así como un control negativo.

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 Y DISCUSIÓN

Características de la muestra

La muestra de estudio estuvo constituida por 119 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 2 pacientes cuyas muestras no cumplieron con los parámetros necesarios para el correcto procesamiento de las mismas y 1 insatisfactoria para su evaluación citológica, obteniendo una muestra final de 116 pacientes, las cuales fueron incluidas en los análisis estadísticos.

La edad promedio de las pacientes fue de $39,39 \pm 13,255$ (rango 16-65) años, las pacientes se encontraban distribuidas de forma homogénea en los diferentes grupos etarios (Tabla 1).

Tabla 1. Positividad para VPH en mujeres atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Dr. José María Vargas- La Guaira.

Table 1. Positivity for HPV in women treated in the gynecology and obstetrics service of the Dr. José María Vargas Hospital - La Guaira.

VPH	N	Porcentaje (%)
Positivo	35	30
Negativo	81	70
Grupo etario		
(años)		
16-25	22	18,8
26-35	27	23,3
36-45	28	24,14
46-55	21	18,1
56.65	18	15,5

Diagnóstico molecular de VPH.

Del total de las muestras evaluadas el 30,1% (35/116) resultaron positivas para la infección por VPH (Tabla 1), de acuerdo con los grupos etarios se pudo observar que la mayor proporción de pacientes positivas se encontró en el grupo de 36-45 años de edad con 28,6% (10/35), seguido de los grupos 16-25 y 26-35 años con 25,7% cada grupo

(9/35 para cada grupo), en el grupo de 46-55 años se observó una positividad 11,4% (4/35), mientras en el grupo de mujeres ubicadas en el grupo de 56-65 años el porcentaje de positividad para la infección viral fue de 8,5% (3/35) (Figura 1).

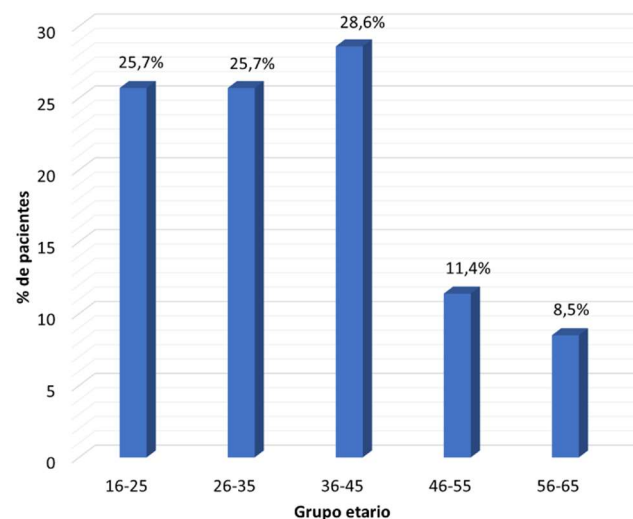


Figura 1. Distribución de pacientes positivas para VPH según el grupo etario

Figure 1. Distribution of HPV-positive patients according to age group

Con respecto a los genotipos se pudo observar que el 16 estuvo presente en el 5,7% (2/35) de las pacientes positivas en forma de infección única, mientras que en forma de co-infección con otros genotipos de alto riesgo en el 14,2% (4/35); el grupo identificado como otros genotipos de AR se observó en el 80% de los casos evaluados (28/35); finalmente la infección mixta con los genotipos de alto y bajo riesgo (6/11 y 18) se observó en el 2,8% (1/35) (Figura 2).

Diagnóstico Citológico

La infección moderada inespecífica fue el diagnóstico citológico reportado con mayor frecuencia (28,4%) (33/116), la inflamación leve inespecífica (23,3%) (27/116) e inflamación moderada asociada a microorganismos (13,8%) (16/116); de modo contrario, los diagnósticos menos frecuentes fueron la atrofia, atrofia severa, inflamación severa inespecífica y/o asociada a microorganismos, así como la inflamación leve específica, todas con 0,9% (1/116). El diagnóstico

de LIEbg fue realizado en el 8,6% de las mujeres incluidas en el estudio (10/116) (figura 3)

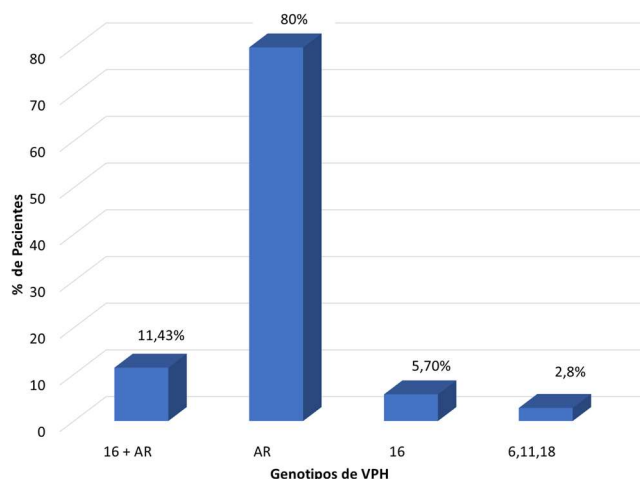


Figura 2. Genotipos de VPH detectados en las muestras evaluadas

Figure 2. HPV genotypes detected in the samples evaluated

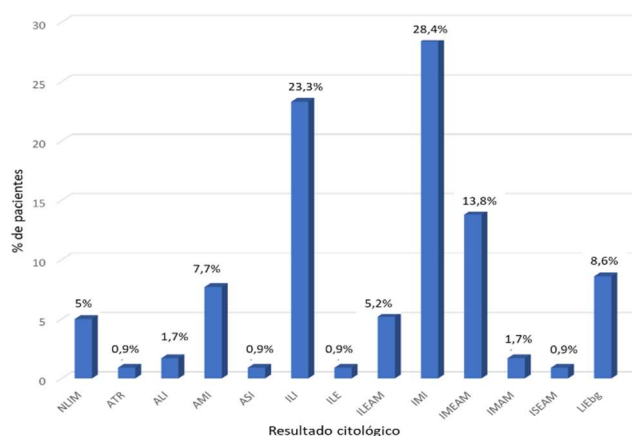


Figura 3. Resultados de la evaluación citológica según el sistema Bethesda

Figure 3. Results of cytological evaluation according to the Bethesda system

NLIM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad; ATR: atrofia; ALI: atrofia leve inespecífica; AMI: atrofia moderada inespecífica; ASI: atrofia severa inespecífica; ILI: inflamatorio leve inespecífico; ILE: inflamatorio leve específico; ILEAM: inflamatorio leve específico asociado a microorganismos; IMI: inflamatorio moderado inespecífico; IMEAM: inflamatorio moderado específico asociado a microorganismos; ISEAM: inflamatorio severo específico asociado a microorganismos; LIEbg: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

Discusión

El diagnóstico, tratamiento y prevención del carcinoma cervical es un verdadero reto para quienes conforman los equipos de salud por la gravedad, el impacto y la mortalidad que representa a nivel mundial, por ello los equipos sanitarios han centrado principalmente su atención en la prevención del desarrollo de esta patología. En las últimas décadas se ha trabajado en la prevención inmunológica con la aplicación de las diferentes vacunas que venido a contribuir con la disminución de la curva de morbilidad; por otro lado, se ha trabajado en la detección temprana de VPH mediante la citología de base líquida, colposcopia, entre otras técnicas, en este sentido, el análisis de muestras ha permitido detectar aquellas variantes del virus con potencial oncológico y de esta forma llevar un control más preciso de la enfermedad (1).

Basados en la guía europea y en las directrices de la OMS, en las que se propone a la aproximación molecular como estrategia primaria para el cribado de cáncer cervical, se realizó un cribado en el que se analizaron 116 muestras de mujeres incluidas al azar, encontrándose que el 30% resultó positiva para la infección por VPH siendo los genotipos de alto riesgo oncogénico los más frecuentes (80%), por otro lado se pudo observar que aquellos casos VPH positivos se relacionan con la presencia de inflamación la cual fue determinada mediante citología. Estos resultados se asemejan a los reportados por García y col. (2017) (9) quienes señalan que las lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado, así como la inflamación son más frecuentes en las muestras VPH positivas, indicando además que el genotipo viral es un factor importante, ya que los VPH alto riesgo son los de mayor prevalencia, lo que también coincide con numerosos estudios internacionales donde se señala que aquellas pacientes con VPH-16 tienden a presentar lesiones más graves (10,11).

Relacionando nuestros resultados con la localización geográfica en la que se realizó la toma de muestras, se pueden comparar con los reportes

de Orrego y col, (2017) quienes determinaron la prevalencia y los factores de riesgo asociados a los hallazgos citológicos anormales de mujeres parejas de los pescadores de una ciudad del norte de Perú, encontrando que el tener un diagnóstico previo de VPH se asocia con una lesión citológica, en esta investigación se encontró además que casi el 100% de las mujeres tenían algún grado de inflamación en el resultado de la citología, lo que posteriormente se relaciona con la aparición de lesiones citológicas al transcurrir el tiempo, siendo estos estadísticamente significativos (12).

Como podemos observar, la inflamación es un factor relevante a considerar pues ésta se asocia con lesiones tisulares repetidas y el desarrollo de mutaciones en genes supresores de tumores, por tanto, es importante comprender que la infección persistente por VPH y su inflamación crónica asociada son responsables de la progresión de los cánceres inducidos por el virus. En este sentido, estudios previos han descrito que los genes E5, E6 y E7 de VPH podrían regular positivamente la expresión de la ciclooxigenasa (COX)-2 y la prostaglandina (PG) E2, seguida de la activación de la vía COX-PG, considerándose a esta vía como la principal causa de la inflamación inducida por el virus (13); además, los oncogenes de VPH podrían tener un impacto en la regulación positiva de las citoquinas proinflamatorias en pacientes positivos para la infección viral, esta regulación en dichas citoquinas acelera la incidencia de inflamación después de la infección por VPH (14). Por otro lado, otros factores, como los microARN, que intervienen en las vías de inflamación y el envejecimiento, dan lugar a un mayor nivel de citoquinas proinflamatorias y también podrían ser responsables de la aceleración de la inflamación inducida por el VPH, su progresión hacia lesiones intraepiteliales y el consiguiente cáncer de cuello uterino (15).

Como podemos ver, las investigaciones realizadas a nivel mundial, señalan a la infección por VPH como el paso previo, que precede al desarrollo de una lesión intraepitelial escamosa (LIE), cuando la

infección se hace persistente, aunado a otras condiciones y factores de riesgo, favoreciendo así el desarrollo de lesiones y su progresión de bajo (LIEBG) a un alto grado (LIEAG), y posteriormente a carcinoma invasor, cuyo tiempo de evolución es variable y depende de diversos factores (16) Asimismo, se conoce que es más frecuente en mujeres jóvenes, estimándose que 50% de las adolescentes y adultas jóvenes la adquieren en los primeros 4-5 años de tener una vida sexual activa; de las cuales el 25% podrían desarrollar LIEBG (17).

Observando nuestros resultados y la relación que guarda la infección por VPH con la aparición de la inflamación que posteriormente puede desencadenar en lesiones citológicas le da un gran valor a la inclusión de la prueba molecular para la detección de VPH en el tamizaje del cáncer de cuello uterino, ya que brinda la posibilidad de autotoma y un alto nivel de automatización, sin embargo no podemos dejar de lado los altos costos que ésta representa, aunque estudios realizados en Colombia indican que el tamizaje con la prueba de VPH resultó en el ahorro de costos en comparación con la citología convencional en mujeres de 30 a 65 años de edad. La estrategia de intervención ha demostrado tener un mayor impacto en la detección primaria de mujeres en riesgo y así logra ahorros significativos, evitando costos innecesarios en pruebas confirmatorias. Esta información contribuye a la toma de decisiones en torno al mejor uso de los recursos disponibles. La implementación de la estrategia de vacunación generalizada y los programas de tamizaje primario de la infección de AR- HPV, contribuirían a una reducción significativa de las muertes por cáncer de cuello uterino (18).

La efectividad de la prueba de VPH para reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino fue demostrada por un estudio aleatorizado controlado realizado en la India (19) y confirmada por Amezcuita y col (2022) (20) en nuestro continente señalando que el impacto de la estrategia de la de detección en la enfermedad fue mejor en el

escenario de la prueba de VPH, con una estimación de la incidencia anual de cáncer en la cohorte tamizada de 6,20 por 100.000 mujeres y de 0,73 por 100.000 mujeres en el caso de la citología (18); este éxito se basa en una alta organización programática con estrictos controles de citología e histología, acompañada de capacitación, consejería, y acceso al diagnóstico y tratamiento con lo que lamentablemente no contamos en la actualidad en nuestro país, por lo que se recomienda el diseño de una organización programática con la finalidad de alcanzar estos estándares y lograr una mejor cobertura para nuestras mujeres, con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad del cáncer de 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.

REFERENCIAS

1. Escudero Elizabeth, Carrera Jelitza, Banegas Alison, Turaren Lila, Domo Ivan, Ontaneda Joao, et al. Revisión bibliográfica: detección temprana del Cáncer de cuello uterino. Brazilian Journal of Health Review. 2023 Jan 20;6(1):1570–80.
2. Fernandes A, Pérez MM, Ávila M, Fuenmayor J, Karolinski A, Hoegl J. Current perspective on cervical cancer prevention in Venezuela. Assessment through a survey. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022 Jul 1;82(3):340–9.
3. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Vol. 1, Papillomavirus Research. Elsevier; 2015. p. 22–31.
4. Hernández-Aguado JJ, de La Fuente-Valero J, Ramírez Mena M, Ortega-Medina L, Vidart Aragón JA, Galán JC. Comparative pilot study about HPV test with partial genotyping in primary screening versus other strategies for cervical cancer population screening, CRYGEN 16/18 study. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2023 May 1;41(5):262–8.
5. Verdessi A, Perán F, Espinosa R, Verdessi A, Perán F. CIMEL Ciencia e Investigación Médica. CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana. 2006;11(2):78–82.
6. Falcón-Córdova Diana, Carrero Yenddy. Situación actual de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) asociado a lesiones cervicales en mujeres del Ecuador. Revisión Sistemática Current situation of Human Papilloma Virus (HPV) associated with cervical injuries in women of Ecuador: Systematic Review. Revisión Sistemática Virología Kasmera [Internet]. 2021;49(1):49133050. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4587242>
7. Allende-Perez S, Dominguez-Ocadio G, Velez-Salas V, Isla-Ortiz D, Peña-Nieves A, Verastegui E. Snapshot of symptoms of advanced cervical cancer patients referred to the palliative care service in a cancer center in Mexico. . Int J Gynaecol Obstet. 2021 May;153(2):335–9.
8. Nayar R, Wilbur D. The Pap Test and Bethesda 2014. Acta Cytol. 2015;59(2):121–32.
9. Sara García D. Detection of HPV in women with no cellular alterations detected in uterine cytology in Castilla y León, population study. Vol. 85, Ginecol Obstet Mex. 2017.
10. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. Vaccine. 2013 Dec;31:H1–31.
11. Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernández-Rodríguez E, Fernández-Rodríguez E, et al. High-risk human papillomavirus in GaliciaSpain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness. Scand J Infect Dis. 2014;46:737–44.

12. Orrego PA, Trujillo P, Cirujano M, Patóloga MA, Ruiz-Leud A, Bazán-Ruiz S, et al. Trabajos Originales.
13. Josipa Skelin, Ivan Sabol, Vjekoslav Tomaić. Do or Die: HPV E5, E6 and E7 in Cell Death Evasion. *Pathogens*. 2022;9(11):1027.
14. Hemmat N, Bannazadeh Baghi H. Association of human papillomavirus infection and inflammation in cervical cancer. *Pathog Dis*. 2019;77(5).
15. Sadri Nahand J, Moghoofei M, Salmaninejad A, Bahmanpour Z, Karimzadeh M, Nasiri M, et al. Pathogenic role of exosomes and microRNAs in HPV-mediated inflammation and cervical cancer: A review. Vol. 146, *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2020. p. 305–20.
16. Gutiérrez C, Peña C, Zamorano D. Medidas de autocuidado y genotipificación del virus papiloma humano en mujeres de la unidad de patología cervical, Hospital Carlos Van Buren. *Rev Chil Salud Pública*. 2016;20(1):19–28.
17. Urdaneta J, Baabel N, Maggiolo I, Contreras A. Genotipificación del Virus del Papiloma Humano en mujeres en edad reproductiva del estado Zulia, Venezuela. *VITAE*. 2018;75.
18. Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, et al. Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia. *Biomedica*. 2022;42(2):290–301.
19. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Eng J Med*. 2009;360:1385–94.
20. Amézquita M, Silva GC, Restrepo DA, Ibata LM, Niño R, Bustacara M, et al. Budget impact analysis of primary screening with the HPV test and genotyping against conventional cytology in Colombia. *Biomedica*. 2022;42(2):290–301.



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>

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

