

Artículo original

Genotipificación del Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo en pacientes embarazadas.

Luz Danaé Mendoza Larios*, José Luis López Velázquez**, Esperanza Tamariz Herrera***, Fernando E. De la Torre Rendón****, Fanny Barriga Araujo*, Concepción Amador Pérez*.

*Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Curso Universitario de Alta Especialidad en Patología del Tracto Genital y Colposcopia, **Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia Adscrito a la Clínica de Colposcopia, *** Jefe del servicio de Citología, **** Jefe de Patología Quirúrgica

Clínica de Colposcopia del H.R. "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE. de la Ciudad de México.

Correspondencia: Dra. Concepción Amador Pérez. castarojasmar@yahoo.com.mx; cona45@hotmail.com.

Av. Universidad 1321. Colonia la Florida. Delegación Villa Álvaro Obregón. CP. 01030 México D.F. Teléfono: 53222354

Nivel de evidencia: II3

RESUMEN

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial con una prevalencia del 2.0 al 44.0%, la persistencia del virus de alto riesgo (VPH-AR) es factor determinante en el desarrollo de cáncer cervicouterino. En embarazadas la prevalencia es de 5 a 68%.

Objetivo: Determinar la prevalencia de los genotipos del virus de papiloma humano de alto riesgo en pacientes embarazadas en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo en el cual se incluyeron 61 pacientes embarazadas que acudieron al servicio de obstetricia del Hospital. Se realizó citología cervical, colposcopia y genotipificación de virus de papiloma humano del alto riesgo. Las muestras de PCR se procesaron con el equipo Cobas 4800.

Resultados: De 61 pacientes en estudio, 18 (29.51%) fueron positivas para Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) que corresponde a una prevalencia del 29.50%. 2 pacientes (11%) corresponden a VPH-16 y 16 pacientes (89%) al panel (pool) de otros virus del alto riesgo que contiene los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. La edad promedio de la paciente positivas para VPH-AR fue de 26.4 años. El 55.5% de las pacientes VPH-AR positivas se encontraban en el primer trimestre. De las 61 pacientes incluidas, 9 pacientes (14.75%) presentaron citologías anormales y de estas 7 fueron positivas para VPH-AR (78%).

Conclusión: La prevalencia de VPH-AR en embarazadas es elevada. El genotipo más frecuente en nuestra población es el subgrupo de 12 genotipos los cuales se asocian a un menor riesgo de cáncer cervicouterino con respecto al tipo 16 y 18. Es necesario fomentar la detección oportuna durante el embarazo ya que es una gran oportunidad para detectar una alteración de manera precoz.

Palabras clave: Embarazo, virus del papiloma humano, genotipificación de VPH.

SUMMARY

Infection with human papillomavirus (HPV) infection is the most common worldwide sexually transmitted with a prevalence of 2.0 to 44.0%, the persistence of high-risk virus (HR-HPV) is a determining factor in the development of cervical cancer. In pregnant women the prevalence is 5-68%.

Objective: To determine the prevalence of genotypes of human papillomavirus high risk in pregnant patients at the Regional Hospital "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE.

Material and Methods: We performed a transversal, observational and descriptive study which included 61 pregnant patients who presented to the hospital obstetrics. To which were performed cervical cytology, colposcopy and genotyping of human papillomavirus high risk. PCR samples were processed with the Cobas 4800 system.

Results: Of the 61 patients studied, 18 (29.51%) were positive pregnant Virus High Risk Human Papillomavirus (HR-HPV) corresponding to a prevalence of 29.50%. 2 patients (11%) were HPV-16 and 16 patients (89%) the panel or "pool" of other high-risk virus containing genotypes 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68. The average age of the patients positive for HR-HPV was 26.4 years. The 55.5% of the HR-HPV positive patients were in the first quarter of gestation. Of the 61 patients included in the study, 9 patients (14.75%) had abnormal cytology and of these 7 were positive for HR-HPV (78%).

Conclusion: HR-HPV prevalence in pregnant women is high. The most prevalent genotype in our population is the subgroup ("pool") of 12 genotypes which are associated with a lower risk of cervical cancer with respect to types 16 and 18. It is necessary to encourage timely detection during pregnancy because it is a great opportunity to detect it early alteration.

Keywords: Pregnancy, Human Papillomavirus, HPV genotyping.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente.

¹⁻² Se considera que la infección persistente por virus de alto riesgo (VPH-AR) es un factor determinante en el desarrollo de cáncer cervicouterino ^{1,4-6}. A nivel mundial se reportan 630 millones de persona infectadas, en México el 95% de las mujeres menores de 30 años con vida sexual activa han tenido una infección por VPH ⁵. Se han identificado virus del alto riesgo en el 99% de los carcinomas cervicales siendo los más frecuentes el 16, 18, 45 y 31. ¹⁻²

Los VPH se han dividido en dos grupos, el primero asociado con riesgo alto para el desarrollo de cáncer cervicouterino que incluyen los genotipos: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82 y el segundo grupo con bajo potencial carcinógeno que incluyen los genotipos: 6, 11, 40, 43, 44, 54, 61, 72 y 81. ^{1, 4, 2}

Existen factores predisponentes de infección por VPH entre los que se encuentran la edad, el tabaquismo, el inicio temprano de relaciones sexuales, el número de parejas sexuales, circunstancias hormonales como el embarazo y uso de anticonceptivos orales.⁷ Se ha

encontrado que la transcripción de E6 y E7 (oncogenes-VPH) se incrementa en respuesta a hormonas esteroideas (estrógenos y progesteronas), dado que estas se encuentran elevadas durante la gestación, algunos estudios consideran al embarazo como factor de riesgo para infección por VPH, sin embargo hasta el momento no existe evidencia que los cambios durante la gestación modifiquen la prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH.^{3,6}

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias con una duración media entre 12 y 24 meses para virus de alto riesgo y la mitad de tiempo para virus de bajo riesgo, las infecciones por VPH 16 son las que representan duraciones más prolongadas.² Los casos con persistencia de detección de DNA viral constituyen el grupo de alto riesgo para progresión neoplásica. El DNA viral se detecta en 20-50% de las lesiones de bajo grado y en 70 a 90% en las de alto grado. Si el virus permanece en forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH. ⁴⁻⁶ La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más

alta entre mujeres jóvenes. En embarazadas se han reportado prevalencias de infección por VPH de 5 a 68%, éstas se ven modificada por edad y trimestre. Se reporta mayor porcentaje de VPH positivo en edades de 25 a 29 años, en el primer y tercer trimestre, y en pacientes con citología anormal.^{4, 2, 8, 13}

Los cambios fisiológicos que el cérvix presenta durante el embarazo son: el aumento de la vascularidad, hipertrofia del estroma fibromuscular, las glándulas cervicales se hacen hiperplásicas dando lugar a una protrusión polipoidea, hiperplasia microglandular o ambas, eversión glandular y consecuentemente se produce una metaplasia significativa. Estos cambios producen que la interpretación de las citologías sea más difícil. Se reportan citologías anormales durante el embarazo en un 5 a 8%, de estas el 90% presentan resolución espontánea durante el puerperio.^{3-6, 13} La experiencia que se tiene con respecto a citologías anormales y alteraciones colposcópicas en embarazadas es limitada, los cambios fisiológicos que el embarazo ejerce sobre el cérvix hacen su estudio más complejo.^{2, 4} Conociendo que el cáncer de cérvix es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada durante el embarazo, de las pacientes diagnosticadas con cáncer de cérvix el 1 al 3% está embarazada, sin embargo actualmente el número de pacientes jóvenes con diagnóstico de LEIAG y cáncer cervicouterino está en aumento.^{4, 5, 13} Dado que la mayoría de las mujeres en riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial cervical o cáncer de cérvix están en edad de concebir, el embarazo constituye un momento oportuno para realizar estudio a las mujeres que de otra manera no se someterían a examen rutinario pero que si solicitan atención prenatal.

El Papanicolaou, la detección VPH-alto riesgo así como la colposcopia durante esta etapa tiene varias funciones, como identificar a aquellas mujeres con riesgo de desarrollar una neoplasia (pacientes con VPH alto riesgo positivo). Aquellas con citología anormal y VPH positivo, que serán evaluadas por colposcopia para identificar lesiones

de manera oportuna e implementar un tratamiento a la brevedad de las lesiones que preceden al cáncer cervicouterino.⁸ Aunque la citología cervical ha contribuido a la reducción de la morbilidad por cáncer cervicouterino, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es baja (55.4%) en comparación con la determinación de VPH – AR con sensibilidad de hasta el 96.6% aunque con especificidad baja.¹³⁻¹⁵ El valor más importante de la detección de ADN de los VPH - AR consiste en su alto valor predictivo negativo de 99.8% el cual permite espaciar los cribados con la seguridad de que no se desarrollara una lesión intraepitelial de alto grado (LEIAG) en por lo menos 3 años, algunos autores reportan hasta seguridad de 7 años.¹¹⁻¹³ Los genotipos 16 y 18 se encuentran en el 70% de lesiones (LEIAG) y en el 75% de los casos de cáncer cervical. Está comprobado que el riesgo de desarrollar LEIAG en las mujeres infectadas por estos genotipos es mayor que en las infectadas por otros genotipos. Diferentes autores han propuesto que la determinación del VPH debe incluirse durante el cribado de cáncer cervicouterino.¹¹⁻¹³

Los estudios sobre la infección por Virus del Papiloma Humano en mujeres embarazadas han presentado resultados inconsistentes, incluyendo la prevalencia, seguimiento y manejo; por lo que consideramos importante determinar la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres embarazadas en nuestra unidad (Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos) con esto fomentar la detección oportuna de cáncer cervicouterino, identificar las mujeres con alto riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial e incrementar nuestra experiencia en el estudio integral de esta población efectuándoles también una citología de alta calidad utilizando la brocha de polietileno y complementada con una colposcopia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo en el cual se incluyeron a las pacientes embarazadas que acudieron al servicio de obstetricia del Hospital Regional ISSSTE "Lic. Adolfo López Mateos" en el periodo

del 1º Abril 2012 al 30 de Septiembre del 2012, las cuales a través de la firma de consentimiento informado autorizando la realización de citología cervical, colposcopia y genotipificación de los virus de papiloma humano del alto riesgo por medio de la prueba de PCR. No se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino u otra neoplasia del tracto genital inferior, antecedente de vacunación para Virus del Papiloma Humano y que no aceptaran procedimiento completo (citología cervical, estudio colposcópico y toma de muestra para genotipificación de virus de alto riesgo). Se eliminaron a las pacientes con muestras de PCR inadecuada o no satisfactoria y expediente incompleto. El estudio se ajustó a los lineamientos establecidos en el comité de investigación y ética del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE de la ciudad de México, además a los lineamientos establecidos por la secretaria de Salud en materia de manejo de la información del expediente clínico.

La muestra citológica se obtiene con la brocha citológica (Colpotre) de polietileno flexible y desechable introduciendo las cerdas centrales en el conducto cervical y girándola cuidadosamente 180° a la derecha e izquierda respectivamente para embeber ambas caras de las cerdas; procediendo al extendido de ambas caras de la brocha sobre toda la laminilla en sentido longitudinal y fijando la muestra con citospray inmediatamente con un rociado suave a 30 centímetros, enviando las laminillas identificadas al servicio de citología. El material restante de la brocha se utilizó para PCR (genotipificación de VPH-AR). Para lo cual se debe enjuagar perfectamente en el medio de transporte (PreservCyt) para asegurarnos de que el medio contenga células endocervicales, de la zona de transformación y exocervicales. Pudiendo mantenerse a una temperatura entre 2 y 30° C durante 6 meses tras la fecha de obtención. Las muestras se procesaron con el equipo Cobas 4800 el cual es un sistema automatizado de tiempo real que amplifica fragmentos de ADN objetivo mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa

(PCR) y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección de 14 tipos de VPH de alto riesgo, específicamente los genotipos VPH 16, VPH 18 y un pool de 12 genotipos (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). La prueba se basa en dos procesos principales: 1) Preparación automatizada de las muestras para extraer simultáneamente ADN del VPH y ADN celular. 2) Amplificación mediante PCR de secuencias objetivo de ADN mediante pares de cebadores complementarios para el VPH y la b-globina. La recolección de datos de los procedimientos se realizó en el formato institucional correspondiente y se realizó estadística descriptiva.

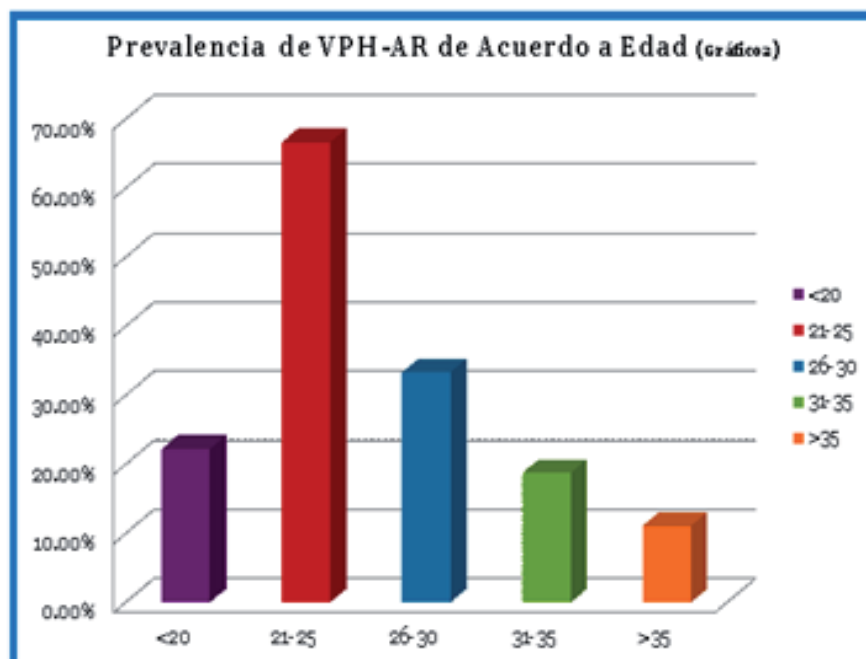
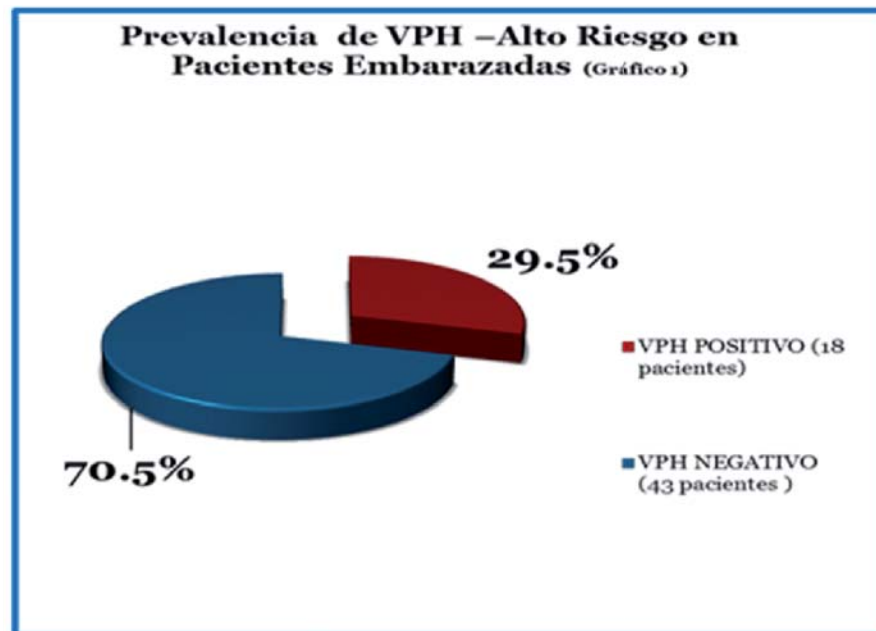
RESULTADOS

De 700 pacientes embarazadas que acudieron al servicio de Obstetricia a control en el periodo del 01 de Abril al 30 de Septiembre únicamente 63 pacientes aceptaron la realización de citología, genotipificación de virus de papiloma de Alto riesgo (VPG-AR) y estudio colposcópico; 2 pacientes fueron eliminadas del estudio ya que no se les realizó genotipificación de VPH. La población de estudio fue de 61 pacientes con edad promedio de 28.3 años (rango de 15 a 41 años). Teniendo como antecedente edad del inicio de la vida sexual en promedio a los 18.9 años $\pm$ 5, con un número de parejas sexuales en promedio de 2.9 $\pm$ 2. El número de embarazos fue de 1.9 $\pm$ 1. La edad gestacional en que se realizó el estudio fue de 24.4 semanas (rango de 7 a 38.5 semanas de embarazo).

18 pacientes fueron positivas en la prueba de PCR para Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) con una prevalencia de 29.51% (**Gráfica 1**). Por grupo de edad, la prevalencia de VPH-AR es de 22.0% en menores de 20 años, 66.60% en el grupo de 21 a 25 años, de 33.33% en las embarazadas de 26-30 años, del 18.75% en el grupo de 31-35 años y 11.1% en mayores de 35 años (**Gráfica 2**). dos pacientes (11%) fueron positivas para el ADN del VPH tipo 16, la citología de estas pacientes una se reportó como ASC-US y la otra como LEIBG, en 16 pacientes (89%) la prueba fue positiva al "Pool" de 12 genotipos del

VPH-AR, la citología de estas pacientes reportó 1 con ASC-US, 4 con lesión Intraepitelial de bajo grado (LEIBG), 1 paciente con lesión Intraepitelial de alto grado (LEIAG) a la cual se le tomo biopsia sin complicaciones reportando LEIBG y en las 10 restantes la citología fue negativa con inflamación. (Tabla 1). A la colposcopia en 12 pacientes se

observó eversión glandular, en 1 paciente se observó cambios sugerentes de LIEBG (tuvo una citología con LEIAG) y se corroboró diagnóstico de LEIBG con biopsia1 paciente presentó un pólipo cervical y en 4 pacientes se visualizó un cérvix sin alteraciones.



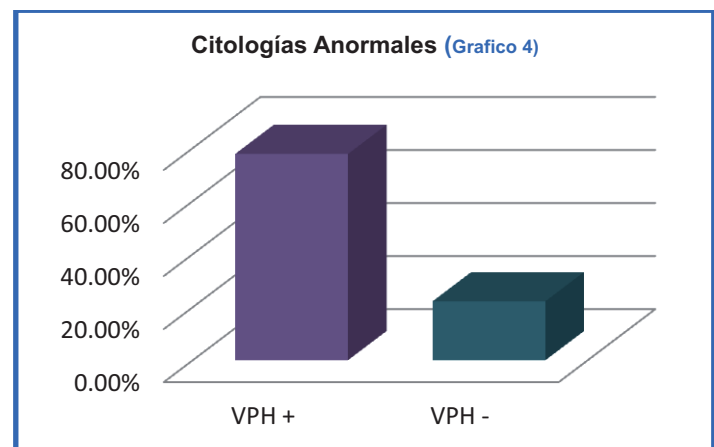
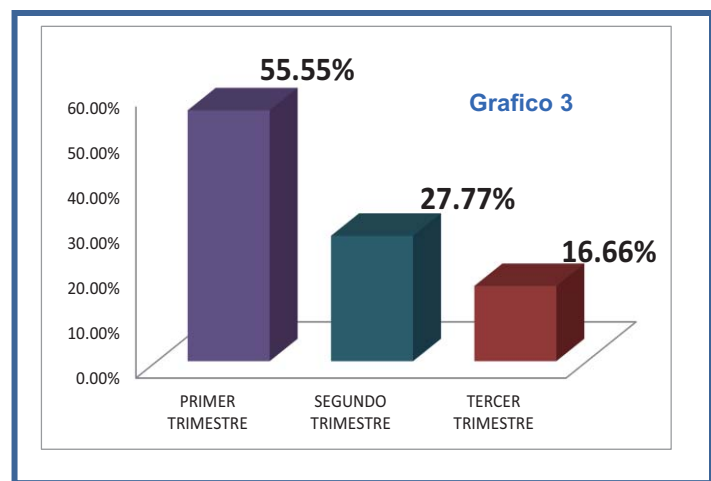
La edad promedio de las pacientes embarazadas positivas para VPH-AR mediante PCR fue de 26.4 años (rango de 17 a 37 años), siendo la edad promedio del inicio de la vida sexual de 18.4 ± 2.8 años. En relación al número de parejas sexuales el promedio fue de 3.2 ± 2 . El número gestaciones fue de 1.6 ± 1.4 . La edad gestacional media en que se realizó el estudio fue de 16.3 semanas (rango de 7 a 38 semanas de gestación). El 55.5% de las pacientes VPH-AR positivas se encontraban en el primer trimestre,

27.77% en el segundo y 16.66% en el tercer trimestre. (**Grafico 3**)

El porcentaje de citologías anormales en pacientes embarazadas fue de 14.75% (9 pacientes) de las cuales el 77.77% (7 pacientes) corresponden a aquellas que fueron positivas para Virus del papiloma humano de alto riesgo (Gráfico 4). De las pacientes positivas para VPH - AR con citología anormal 2 corresponden a genotipo 16, ninguna a genotipo 18 y 5 pacientes para Pool otros (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 Y 68).

Tabla 1. Pacientes con PCR Positiva, y resultado citocolposcópico.

Resultado Citología	Prueba de PCR +	Colposcopia
ASCUS	Positivo 16	Negativa
ASCUS	Positivo "pool"	Negativa
LEIBG	Positivo "pool"	Negativa
LEIBG	Positivo "pool"	Negativa
LEIBG	Positivo 16	Negativa
LIEBG	Positivo "pool"	Negativa
LEIAG	Positivo "pool"	LEIBG
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa
Negativo inflamatorio	Positivo "pool"	Negativa



DISCUSIÓN

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente¹⁻⁵, se considera que la persistencia del virus de

alto riesgo (VPH-AR) es factor determinante en el desarrollo de cáncer cervicouterino^{1,4-6}. La

prevalencia mundial de infección por VPH en mujeres va de un 2% a 44%, en embarazadas de 5 a 68%; en nuestra población la prevalencia fue de 29.50%, estratificado por edad la mayor prevalencia se encontró en las mujeres de 21 a 25

años de edad (66.6%) y en el primer trimestre (55.5%), dichos resultados son similares a los reportados en la literatura.^{4, 5, 8, 13} La prevalencia tan elevada en el primer trimestre se considera asociado a que durante esta edad gestacional se presenta la mayor supresión inmunológica (cambio fisiológico durante el embarazo).

El porcentaje de citologías anormales en pacientes embarazadas fue de 14.75% el cual es mayor a lo reportado en la literatura (5 a 8%),^{3, 6, 13} de las cuales el 77.77% (7 pacientes) corresponden a aquellas que fueron positivas para Virus del papiloma humano de alto riesgo; llama la atención que el "Pool" de alto riesgo que incluye los virus: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68 fue el que mayor prevalencia presentó (89%). La positividad del ADN del VPH-AR no se asoció enfermedades que comprometan la respuesta inmunológica, tabaquismo ni a la presencia de condilomatosis vulvar.

El virus de papiloma humano de alto riesgo se asocia a citologías anormales, la prevalencia es mayor en mujeres jóvenes y dado que la mayoría de las mujeres en riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial cervical o cáncer de cérvix están en edad de concebir, el embarazo constituye un momento oportuno para realizar estudio a las mujeres que de otra manera no se someterían a examen rutinario, pero que si solicitan atención prenatal e incluso debería de ser parte obligatoria del control prenatal. Sin embargo, de un grupo importante de pacientes embarazadas que acudieron a consulta de primera vez en el servicio de Obstetricia, únicamente 63 pacientes aceptaron la realización del protocolo (citología, PCR y colposcopia), la mayoría de las paciente no aceptaron por temor al procedimiento, esta respuesta nos hace una llamada a fomentar la educación para la salud en la población general e

incluso a los médicos quienes también tiene ciertos prejuicios para la realización de citología cervical, PCR, colposcopia e incluso biopsia cervical; aun teniendo pruebas de que dichos procedimientos no presentan ningún riesgo, los únicos procedimientos contraindicados son el cepillado y legrado endocervical.^{3-6, 8, 11-13}

La citología cervical llevada a cabo con la brocha de polietileno ha contribuido a la reducción de la morbilidad por cáncer cervicouterino sin embargo su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es baja en comparación con la determinación de la prueba de PCR para VPH-AR en la que se ha reportado sensibilidad de hasta el 96.6%, en este reporte estas muestras (citología y PCR) fueron tomada con el mismo instrumento al mismo tiempo, reportando siempre material adecuado para los mismos. El valor más importante de la detección de ADN de los VPH-AR consiste en su alto valor predictivo negativo de 99.8%, por lo que se considera que la detección de VPH-AR debe incluirse durante el cribado de cáncer cervicouterino.¹¹⁻¹²

CONCLUSIONES

La prevalencia de Virus del Papiloma de Alto Riesgo (VPH-AR) en mujeres embarazadas en nuestra población fue elevada (29.5%). La mayor prevalencia se observó en el grupo de 20 a 25 años (66.66%) y en el primer trimestre. Resultados similares a la literatura mundial.

El genotipo más frecuente en nuestra población es el subgrupo de 12 que incluye VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68; los cuales se asocian a un menor riesgo de cáncer cervicouterino con respecto al tipo 16 y 18. La presencia de VPH-AR se correlacionó a la presencia de citologías anormales en un 77.77%.

Es necesario fomentar la detección oportuna durante el embarazo, dar a conocer a la población que este procedimiento no presenta ningún riesgo para el feto y si es una gran oportunidad para detectar una alteración de forma precoz y por lo tanto disminuir la morbilidad secundaria a cáncer cervicouterino

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2008; 35: 199-217.
2. Tatti S. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Panamericana. Argentina. 2008, pp 57-87, 284-288.
3. Domza G, Gudleviciene Z, Povilas K et al. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 284: 1105 – 1112.
4. Apgar B, Brotzman, Spitzer M. Colposcopia principios y práctica. ElsevierMasson. España 2ª Ed. 2009, pp: 21-34, 79 -100, 411-436.
5. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología* 2009; 4: 205-216.
6. Bandyopadhyay S, Chatterje R. HPV viral load determination during pregnancy as a possible cervical cancer risk. *J. Exp. Clin. Cancer Res* 2006; 25: 29-38.
7. Hernández C, Smith J et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Pública Mex* 2005;47: 423 -429.
8. Fader A, Alward E Chirico C et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi – institutional evaluation.
9. Smith E, Ritchie J, Yankowitz J et al. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12: 45-56.
10. Doman G. Human papillomavirus infection in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1105 -1112.
11. Aydin Y. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynecol Oncol* 2010;31(1):72-74.
12. Castle P, Stoler M, Wright T et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV 18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study.
13. Literature review current through: Mar 2012. | This topic last updated: mar 13, 2012. <http://www.uptodate.com.pbidi.unam.mx:8080>.



H.R. "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE de la Ciudad de México.
Av. Universidad 1321. Colonia la Florida. Delegación Villa Álvaro Obregón. CP. 01030 México D.F.
Teléfono: 5322235