

# Infeción genital por el virus de papiloma humano: Grado de información que poseen las pacientes

Dras. Tatiana Hernández Guzmán<sup>1</sup>, Vanessa González Calderón<sup>1</sup>, Norma Ozal Mora<sup>2</sup>,  
Mireya González Blanco<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el grado de información sobre la infección genital por el virus papiloma humano que poseen pacientes que asistieron al Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios" entre noviembre 2012 y octubre 2013.

**Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo, transversal. Se incluyó una muestra probabilística de 372 pacientes a quienes se les aplicó una encuesta.

**Resultados:** 257 pacientes (69,1 %) poseían un grado de información bueno; 18 (4,8 %) regular y 97 (26,1 %) malo. Entre las primeras, la edad promedio fue de  $41 \pm 12$  años y 58,8 % pertenecían al estrato IV mientras que, para las últimas, la edad promedio fue de  $47 \pm 15$  años y 64,9 % pertenecían al estrato socioeconómico IV ( $P=0,000$ ). Entre las pacientes con mayor nivel de conocimiento, 56,8 % tenían entre 26 y 45 años, 58,8 % tenían primaria aprobada y 58,8 % tenían diagnóstico previo de infección por virus de papiloma humano. Entre aquellas con bajo nivel de conocimiento, 36,1 % tenían entre 26 y 45 años, 77,3 % tenían primaria aprobada y 19,6 tenían diagnóstico previo de la infección. Respecto a la información que poseen, 268 saben que es una infección de transmisión sexual, 251 que el preservativo protege contra la infección, 222 asocian la infección con el inicio temprano de actividad sexual, 261 con el número de parejas sexuales y 212 con el cáncer de cuello uterino.

**Conclusiones:** Un alto porcentaje de pacientes presentan un buen grado de información sobre la infección genital por virus de papiloma humano.

*Palabras clave:* Infección genital, Virus de papiloma humano, Lesiones precancerosas, Cáncer de cuello uterino.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the knowledge about the genital infection by the human papillomavirus, of patients attending the gynecology department of the Maternity "Concepción Palacios" in the period November 2012 - October 2013.

**Methods:** Prospective, descriptive, cross-sectional study included 372 patients who applied a survey.

**Results:** 257 patients (69.1%) possessed a good degree of information; 18 (4.8%) regular and 97 (26.1%) bad. The average age was  $41 \pm 12$  years and 58.8% belonged to the socio-economic stratum IV while for those who had good knowledge of Human Papilloma virus (HPV), for the women's with less information was average age  $47 \pm 15$  years and 64.9% belonged to the socio-economic stratum IV ( $P = 0,000$ ). Among the patients with higher levels of knowledge, 56.8% had between 26 and 45 years, 58.8% had elementary school approved and 58.8% had previous diagnosis of HPV infection. Among those with a low level of knowledge, 36.1% had between 26 and 45 years, 77.3% had elementary school approved and 19.6 had previous diagnosis of infection. Respect to the information 268 know that is an infection of sexual transmission, 251 knew the condom protects against the infection, 222 associated the infection with the early begin of activity sexual, 261 with the number of sexual couples and 212 with the cancer of neck uterine.

**Conclusions:** A high percentage of patients have a good knowledge HPV genital infection.

*Key words:* Genital infection, Human papilloma virus, Precancerous lesions, Cervical cancer.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen una de las patologías más comunes en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de cada 100 personas acude a consulta por lo menos una vez al año debido a una infección de transmisión sexual. Uno de los principales problemas de las ITS es que la

<sup>1</sup> Médicos Especialistas en Obstetricia y Ginecología, egresados de la Universidad Central de Venezuela, sede Maternidad Concepción Palacios.

<sup>2</sup> Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Jefa (E) del Servicio de Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios.

<sup>3</sup> Médico Especialista, Jefa del Servicio de Ginecología y Directora del Programa de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, con sede en Maternidad Concepción Palacios.

mayoría de los portadores desconocen su existencia, por lo que una gran parte no se diagnostica. La infección genital por virus de papiloma humano (VPH) se cataloga como una ITS. Se estima que aproximadamente 630 millones de personas están infectadas con el VPH a nivel mundial. Aproximadamente 20 millones de americanos se encuentran infectados por el VPH y al menos 50 % de hombres y mujeres sexualmente activos adquirirán esta infección genital en algún momento de sus vidas (1).

En mujeres adolescentes y adultas jóvenes la frecuencia de infección con el VPH es muy alta hasta un 50 % aproximadamente, quienes adquieren la infección en los primeros 4 - 5 años de tener una vida sexual activa. El inicio de las relaciones sexuales a edades tempranas, entre los 12 y 14 años, es un hecho que se ha venido observando progresivamente en la sociedad (1). El 90 % - 95 % de las infecciones curan espontáneamente después de algún tiempo o progresan en un 5 % a lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino invasor (1).

Actualmente existe evidencia experimental y epidemiológica de que la infección por VPH es la principal causa de cerca del 85 % de las neoplasias cervicales (2). La mayoría de los carcinomas del cuello uterino se inician como alteraciones intraepiteliales, que son provocadas por la expansión clonal de células epiteliales transformadas. Ahora se sabe que en la transformación de las células del cáncer cervical siempre han mediado eventos genéticos previos y se conoce que ellos están asociados a la presencia del VPH en la génesis de esta neoplasia, lo cual ha sido señalado desde hace muchos años y en la actualidad forma parte del proceso de carcinogénesis.

El cáncer de cuello uterino es el segundo tumor más frecuente en mujeres según la Organización Mundial de la Salud (2010), y produce alrededor de 300.000 muertes en mujeres en el mundo, de estas muertes, 80 % ocurre en países en vías de desarrollo (3). Las tasas de incidencia y mortalidad más altas actualmente se registran en regiones de bajos ingresos como África, América Latina y el sur y sudeste asiático, asociado al bajo nivel socio económico y a la deficiente atención de la salud, debido a la falta de acceso en la detección y tratamiento de esta enfermedad. Se ha reportado una prevalencia variable en Latinoamérica. En Panamá es 60 %, en Perú 73 %, en Brasil 35 % y en Venezuela de 75 % (4).

Venezuela es uno de los países en vías de desarrollo con mayor tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino, y esta cifra se ha mantenido así por las últimas cinco décadas (1). Una elevada proporción de la población femenina venezolana presenta lesiones premalignas, hecho que debe causar alerta, en vista de tratarse de pacientes jóvenes, en su mayoría, con lesiones de bajo grado, que tienen posibilidad de evolucionar a lesiones de alto grado, por tanto, la observación y el seguimiento citológico y colposcópico deben ser estrictos y llamar la atención en los servicios de salud, en los que se deben instaurar programas de educación sexual acorde a la realidad del país. Según el Registro Nacional de Cáncer del Programa Nacional de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, para el año 2009 se diagnosticaron 3685 mujeres, de las cuales 1602 fallecieron. La magnitud de estas cifras puede apreciarse, al resumirse en una media de 10 casos y 4 muertes diarias (5).

Globalmente la población presenta déficit importante en cuanto a los conocimientos relacionados con el VPH, cáncer cervical, prevención y vacunación. Esto puede ser debido al bajo nivel educativo, que conlleva a poca comprensión. Se pudiera pensar que el desconocimiento sobre la promoción de la salud en la prevención de las enfermedades de transmisión sexual, sea la causa para la mayor incidencia de las mismas.

La necesidad de mejorar el nivel de información sobre el virus de papiloma humano, así como otras infecciones de transmisión sexual, y la manera de prevenirlas, ha concebido diferentes estudios que ofrecen distintos enfoques y soluciones al problema. En el estudio realizado por Cortés y col. (6), aplicaron una entrevista relacionada con las actividades sexuales de los jóvenes, obtuvieron como resultado, que más de la mitad de los adolescentes no usaban preservativos en sus relaciones sexuales, el 57 % tuvo más de una pareja en el año, 39 % experimentó relaciones con otras personas que no habían tenido protección previamente y 22 % presentó antecedentes de infecciones de transmisión sexual.

Asimismo, Nur (7), realizó una investigación con el objeto de estudiar el nivel de información sexual que poseen las adolescentes en una Unidad Educativa de la Ciudad de Barquisimeto. Los resultados revelaron que las adolescentes tenían un buen nivel de conocimientos en su sexualidad, considerando a sus madres como la fuente más confiable de información.

## INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO: GRADO DE INFORMACIÓN QUE POSEEN LAS PACIENTES

Tamayo y col. (8) realizó un estudio con el fin de aportar algunos lineamientos para los programas de prevención del cáncer cervicouterino en la región de Antioquia, Colombia. El estudio incluyó una muestra de 1153 mujeres. Entre los resultados destacan que el factor de riesgo más frecuente para VPH fue la edad de inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años (15 %), seguido del uso de anticonceptivos hormonales y dispositivo intrauterino, (23,3 %) y el consumo de cigarrillo (14 %). El condón, como medida preventiva para no adquirir la infección, lo utilizaba el 30,8 % de las mujeres, de las cuales 5,7 % fueron positivas para VPH. Al explorar la relación de los factores de riesgo con la infección por VPH, ninguno fue estadísticamente significativo.

Bueno y col. (9), realizaron un trabajo con la finalidad de diseñar un programa de educación sobre el virus papiloma humano (VPH) genital. Incluyeron 100 usuarias de la consulta. De los resultados se puede inferir que el VPH genital, se propaga en la población femenina como consecuencia de la promiscuidad en que viven muchas parejas, las entrevistadas manifestaron desconocer la forma de transmisión y los métodos de prevención y control de enfermedad.

Colmenares y col. (10) realizaron un estudio sobre un programa de educación para la prevención del virus papiloma humano (VPH). De acuerdo a los resultados, la edad que prevaleció en el grupo de usuarias fue entre 21 a 30 años de edad, las cuales en su mayoría tenían pareja en concubinato, se evidenció en un 60 % que iniciaron su actividad sexual entre los 16 y los 20 años de edad, y que en su mayoría (65 %) mantenían relación estable. Se observó que 60 % de las usuarias cursaban la educación media incompleta y que había déficit de conocimiento acerca del tema y creencias falsas que aumentaban por la falta de educación y conocimientos sobre el mismo.

Melnikow y col. (11), en un metanálisis de 15 estudios, encontraron las siguientes tasas de progresión a lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG) en 24 meses: para células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) 7,13 %; para lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) 20,81 %. La tasa de progresión a carcinoma invasor en 24 meses a su vez fue: para el ASCUS 0,25 %; para LIE-BG 0,15 %; y para LIE-AG 1,44 %. En cuanto a las tasas de regresión se encontró: para el ASCUS 68,19 %; para el LIE-BG 47,39 %; para el LIE-AG 35,03 %.

El VPH es, en realidad, un grupo de virus, de los cuales se han identificado más de 100 tipos, cerca de 40 genotipos son transmitidos sexualmente. El mismo produce infecciones de piel y afecta las mucosas del tracto anogenital, oral y respiratorio (1). Según el Comité internacional de taxonomía de los virus (*International Committee on the Taxonomy of Viruses*), el virus del papiloma humano (VPH) es un pequeño virus (55 nm) con ADN circular de doble cadena constituido por alrededor de 8 000 pares de bases, de la familia *Papillomaviridae*, sin envoltura lipídica, pero con cápside proteica, que tiene especial tropismo por el tejido cutáneo y mucoso. Dentro de esta familia, el Papilomavirus humano (VPH) presenta una creciente importancia en salud pública, fundamentalmente, por asociación con el cáncer de cuello uterino (12, 13).

En cuanto al mecanismo de adquisición de la infección, a pesar de la abrumadora evidencia de la transmisión sexual de los tipos genitales del VPH, algunas observaciones epidemiológicas han documentado que también pueden ser transmitidas de otras maneras (fómites, iatrogénica y transmisión vertical). Aunque el riesgo de transmisión perinatal del VPH es real (papilomatosis respiratoria juvenil), su incidencia es baja, menor al 3 %. La transmisión a través de la leche materna no ha sido demostrada.

Una vez dentro de la célula del huésped, el VPH puede utilizar diversos mecanismos para evitar la respuesta inmune, necesaria para aclarar la infección. Si la infección es persistente, la subsiguiente transformación viral resulta en la expresión de ciertas proteínas del VPH. La replicación del genoma se encuentra rigurosamente controlada por mecanismos dentro de la célula basal y parece estar ligada a la replicación celular del huésped, por lo que el ADN viral se replica dentro del genoma del huésped. El número de copias del genoma viral, es de forma circular (episomal) por lo tanto es bajo en los núcleos de las células basales y las proteínas virales codificadas se expresan a niveles muy bajos (12).

Como consecuencia, una célula basal infectada por el VPH no muestra cambios citológicos o histológicos específicos y no puede ser diferenciada de las células no infectadas. Este estadio de la infección por el VPH se conoce con el nombre de infección latente, o clínicamente inaparente, porque la mujer resulta positiva a la identificación para el ADN del VPH, pero no presenta ningún tipo de lesiones, aún bajo análisis

microscópico. A medida que las células infectadas se diferencian y migran en el espesor del epitelio, la transcripción viral en la región temprana (ER) del genoma viral se incrementa de manera significativa. Para que esto se lleve a cabo, es fundamental la integración del genoma viral al genoma de la célula huésped mediante el rompimiento de la doble cadena de ADN viral (a nivel de E1/E2) y deleciones de algunas otras fracciones, especialmente E2, E4 y E5, liberando a los genes E6 y E7 del control supresor original ejercido por estos. Una vez ocurrido esto, los genes E6 y E7 son capaces de ejercer libremente su función oncogénica. Las regiones tempranas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo son capaces de producir oncoproteínas denominadas: proteína E6 (pE6) y proteína E7 (pE7) que interfieren con el ciclo celular normal de la célula epitelial a través de su interacción con proteínas que normalmente son supresoras de tumores: la proteína de supresión tumoral 53 (p53) y la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (pRB) (14).

Posteriormente, la infección subclínica puede ser identificada mediante un método de magnificación (colposcopia) o mediante evaluación visual (ácido acético del 3 % al 5 %) y se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados.

Finalmente, la infección clínica se manifiesta por la aparición de lesiones identificables a simple vista. En cualquiera de estas etapas, el sistema inmune del huésped puede aclarar la infección y evitar el paso al siguiente nivel. Sólo aproximadamente, 1 de cada 10 mujeres desarrolla una infección persistente por el VPH y esto representa el determinante único más importante en la predicción del desarrollo de secuelas por la infección por VPH (13).

Las relaciones que existen entre los más de 118 tipos de VPH identificados actualmente con sus manifestaciones clínicas, permiten clasificarlos en tres grupos de acuerdo con la localización en la infección: epitelio cutáneo, epitelio mucoso del sistema respiratorio y epitelio mucoso del tracto ano-genital (14).

Actualmente se reconoce que la infección por el VPH juega un papel esencial en la patogénesis del cáncer cervical; en más del 99 % de cánceres de cuello uterino se ha podido identificar la presencia ADN del VPH de

manera inequívoca. El objetivo inicial del virus son las células inmaduras de la capa basal del epitelio (estrato basal), y se supone que llega a ellas a través de micro abrasiones o grietas en el epitelio. La observación de que ciertos tipos de VPH que infectaban el tracto ano-genital, estaban muy relacionados con el desarrollo de cánceres, como es el caso del carcinoma cervical, dio lugar al establecimiento de una clasificación epidemiológica para los tipos de VPH, siendo considerados de alto o bajo riesgo, con base en su presencia o no, en el carcinoma cervical o en lesiones precursoras. Existe otra clasificación de los VPH, desde el punto de vista filogenético, establecido sobre la base de las secuencias de nucleótidos del genoma (15).

Östor (16) realizó diferentes trabajos donde se clasificaron los tipos de VPH, según datos obtenidos mediante estudios filogenéticos y epidemiológicos. Los genotipos de riesgo oncogénico alto son 14 tipos y son capaces de producir lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales (NIC) potencialmente invasivas, de ellos, ocho tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58, causan el 95 % de los cánceres de cuello uterino. El tipo 16, el de mayor prevalencia, responde al 50 % a 60 % de los casos de cáncer cervical. El VPH 18, segundo en orden de prevalencia, representa el 10 % a 12 %. Sin embargo, esta prevalencia varía según los países y regiones. En relación a la historia natural de la enfermedad, este autor evaluó la regresión, persistencia y progresión. Para el NIC 1, la regresión es de 57 %, la persistencia de 32 % y la progresión de 11 % (1 % para cáncer invasor). Para el NIC 2 las frecuencias son de 43 %, 35 % y 22 % respectivamente, con una progresión a enfermedad invasiva de 5 %. Finalmente, el NIC 3 regresa en 32 %, persiste en alrededor de 56 % y puede progresar a cáncer en más del 12 % de los casos.

Es de vital importancia destacar que aun cuando la infección por VPH en personas jóvenes es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas, alrededor del 90 % resuelven la infección de manera espontánea, persistiendo solo una pequeña fracción de las mujeres con la infección. Debido a esto, el cáncer de cuello uterino se considera una consecuencia de la infección persistente por VPH de alto riesgo, por lo que es esperable que la incidencia de la infección por VPH tenga un pico máximo de incidencia por debajo de los 20 años de edad y decline de manera significativa en mujeres de 30 o más años. De allí que no se recomienda la determinación de ADN de VPH en mujeres menores



## INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO: GRADO DE INFORMACIÓN QUE POSEEN LAS PACIENTES

de 30 años. Adicionalmente, se ha reportado un segundo pico de incidencia en mujeres a partir de los 65 años de edad, que, se supone, tiene relación con la reactivación de infecciones no detectables, adquiridas en etapas más tempranas, por una pérdida gradual de la inmunidad específica secundaria a los cambios hormonales propios de la posmenopausia, o por la adquisición de nuevas infecciones con nuevas parejas sexuales (13).

Se dice que la detección de un VPH de alto riesgo es un factor necesario, pero no suficiente, para desarrollar cáncer cervical. Por lo tanto, es factible pensar en la necesidad de la presencia de otros cofactores que intervengan en el proceso patológico. Estos cofactores pueden esquematizarse en 3 grupos (14):

1. Cofactores medioambientales: son factores exógenos entre los que se mencionan el hábito tabáquico, la coinfección con otros tipos de infecciones de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple, o *Trichomonas vaginalis*), y el uso de anticonceptivos hormonales, por más de 10 años.
2. Cofactores del huésped: incluyendo factores genéticos, hormonas endógenas, alta paridad y respuesta inmune (inmunosupresión).
3. Cofactores virales: infección por tipos específicos de VPH (de alto riesgo), coinfecciones con otros tipos de VPH, integración viral y carga viral.

Múltiples datos sugieren que el tiempo transcurrido para la progresión entre una lesión y otra (neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1 a NIC 2, NIC 2 a NIC 3, o NIC 3 a cáncer invasor) es en promedio de 4 años; y que el tiempo para llegar a un carcinoma invasor puede ser de hasta 14 años. Según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) el progreso de una lesión tipo NIC 3 hasta carcinoma invasor en promedio tarda de 8,1 a 12,6 años (17). Es importante destacar que, como ya se ha señalado, a pesar de la relativamente alta prevalencia de la infección por el VPH, cerca del 70 % de las mujeres con infección por el VPH detectable aclararán de manera espontánea la infección en un lapso de 1 año y esta cifra asciende al 90 % a los 2 años (18).

Se define carcinoma in situ como una condición en la cual las células epiteliales malignas y su progenie se encuentran en, o cerca de, la posición ocupada por sus antecesores antes de que estos fueran a una

transformación maligna. No han migrado más allá de la unión del epitelio con el tejido conectivo llamada membrana basal, y tal migración se manifestaría por la entrada de intersticios de tejido conectivo o cualquier parte del sistema vascular sanguíneo o linfático (19). En los últimos tiempos, la incidencia de los casos se ha incrementado, posiblemente debido a diferentes factores como los cambios de hábitos sexuales, la promiscuidad y, de mayor relevancia, la carencia de información para reducir los factores de riesgo a los que están expuestas las personas de ambos sexos.

Se han establecidos como factores predisponentes y significantes para el cáncer, el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, que puede estar relacionada con la primera infección por VPH, la edad del primer parto, las infecciones genitales recurrentes, el comportamiento sexual y el número de parejas sexuales (10). Al respecto, se ha señalado que el inicio precoz de las relaciones sexuales es un factor determinante en la adquisición del VPH, asociado al factor inmunológico e inmadurez cervicouterino propio de la adolescencia (20). La promiscuidad en la actualidad aumenta, porque muchas personas mantienen contacto sexual con múltiples parejas, con penetración vaginal, anal y buco genital, lo que aumenta el riesgo de infección por VPH. Los anticonceptivos orales y el hábito de fumar han mostrado un efecto moderado, más no significativo. La paridad y el estado nutricional se han asociado de manera inconsistente en diferentes estudios (18). Moreno y col. (19) señalan que el uso de anticonceptivos orales (ACO) está indirectamente relacionado con la aparición y desarrollo del cáncer de cuello uterino al compararlo con el método de barrera; se ha observado que las pacientes que usan ACO inician coito a menor edad, son más sexualmente activas y tienen múltiples parejas, además de ser pacientes portadoras del VPH.

Las verrugas genitales aparecen, por lo general, como elevaciones o masas suaves y húmedas, rosadas o de color de la piel, usualmente en el área genital. Las verrugas pueden ser planas a elevadas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes y en ciertos casos tienen formas de coliflor. Pueden aparecer en la vulva, la vagina o el ano o alrededor de los mismos, en el cuello uterino, en el pene, escroto, en la ingle o los muslos; las verrugas pueden aparecer semanas o meses después del contacto sexual con la persona infectada o puede que no aparezcan (20,21).

Los métodos para la detección de VPH en tejido, se dividen en tradicionales y moleculares. La observación en el microscopio de luz es un método no específico, pero es el más utilizado en el despistaje poblacional. La sensibilidad de la citología, alcanza un 64 % tomando como prueba de oro el estudio histológico (22). El microscopio electrónico y el microscopio de luz no permiten la determinación de los genotipos específicos presentes. La colposcopia es un método indispensable para el diagnóstico de la infección subclínica del cuello uterino, vagina, vulva y pene, pero no permite distinguir con seguridad entre infección por VPH y las NIC, como tampoco distinguir los diferentes genotipos del virus. La biopsia del cuello permite diagnosticar lesiones atípicas o pigmentadas que clínicamente sugieren malignidad (23).

Los métodos de detección molecular comprenden una variedad de técnicas de hibridación del ácido nucleico y nuevos métodos de amplificación. Una de las características comunes de estos métodos es la necesidad de aislar primero el ácido nucleico. La hibridación por *Southern Blot*, hasta hace poco, servía de estándar de oro para la detección de VPH en tejido. La hibridación *Dot/stot blot* es una técnica muy similar a la anterior, pero es más fácil de hacer, con mejor reproducibilidad y se realiza en menor tiempo. Sin embargo, no es tan específica y no puede distinguir entre ADN episomal o integrado. El test de captura de híbrido es actualmente una de las técnicas más usadas para la detección de infección por VPH. La hibridación in situ es la única técnica que permite visualizar la distribución topográfica de la secuencia de ADN o ARN viral en preparaciones citológicas o cortes tisulares, esta técnica permite determinar si el ADN viral se encuentra albergado en las células tumorales o en el tejido adyacente normal. El método de replicación de ADN, llamado reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se basa en la capacidad de la ADNpolimerasa para copiar una cadena de ADN por elongación de cadenas complementarias, iniciando la síntesis a partir de unos cebadores o iniciadores (24).

No existe tratamiento curativo para la infección por el VPH, aunque en la mayoría de los pacientes desaparece por sí sola, por este motivo se recomienda el tratamiento para este tipo de infecciones solo cuando hay verrugas visibles o lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

Entre los tratamientos disponibles se encuentran medicamentos tópicos: geles y cremas tópicas (Podofilox, podophyllum, ácido tricloroacético e imiquimod) que se usan para el tratamiento de las verrugas genitales con una efectividad del 30 % - 80 % para disminuir el tamaño de la verruga genital. Se puede usar crioterapia, tratamiento con láser y/o resección quirúrgica (24). La cirugía radical, la radioterapia y la quimioterapia se reservan para el tratamiento del cáncer, según el estadio clínico (10).

Las medidas preventivas son las mismas que se mencionan para todas las enfermedades en los programas preventivos de salud, deben basarse en la información y educación a la población con mayor riesgo como son los adolescentes; el profesional de la salud, a través de los procesos educativos formales e informales, proporciona información necesaria a los usuarios, a fin de que apliquen las medidas preventivas que minimicen la propagación de la infección de transmisión sexual, específicamente el VPH. También se incluye la promoción de campañas, a través de los medios de comunicación masivos, sobre los riesgos de las enfermedades de transmisión sexual. Deben considerarse principalmente tres aspectos, la abstinencia sexual, la forma más segura, aunque poco práctica y difícil de lograr, el uso de métodos anticonceptivos de barrera (condón) y evitar la promiscuidad.

La vacuna contra el VPH representa una necesidad urgente, a la vez que una esperanza, para causar algún impacto significativo en las estadísticas que se han reportado casi inalterables, a pesar de las grandes inversiones en programas de pesquisa (25). El desarrollo de vacunas contra la infección por el VPH es promisorio en la prevención y tal vez, en la limitación o reversión de secuelas de aquellas pacientes ya infectadas. Las vacunas contra el VPH se pueden clasificar en vacunas profilácticas y vacunas terapéuticas. La respuesta local y humoral protege contra la infección inicial y la respuesta inmune mediada por células parece jugar un importante papel en la persistencia de la infección y en la regresión de la misma (14, 24).

Las vacunas profilácticas contra el VPH, desarrolladas mediante tecnología recombinante que clona el gen L1 y las proteínas de la cápside producidas por este, son capaces de autoensamblarse en partículas

## INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO: GRADO DE INFORMACIÓN QUE POSEEN LAS PACIENTES

morfológicamente similares al virus “partículas similares al virus” (VLP) que no contienen ADN viral, pero son capaces de estimular la respuesta inmune (26). La tetravalente ha demostrado tener una eficacia de 90 % a 100 % de protección para los tipos virales contenidos en la vacuna (altos niveles de anticuerpos neutralizantes) y mantener los niveles de anticuerpos (AC) 5 veces superior al observado como consecuencia de la infección natural, por 5 años. La bivalente mantiene los niveles de AC, 11 veces el nivel de una infección natural hasta por 6,4 años y ha demostrado generar protección cruzada contra la infección por VPH 45 y 31 (26). Recientemente se aprobó una vacuna nonavalente. Ninguna de estas vacunas ha sido aprobada para su uso en Venezuela.

En este estudio se ha previsto determinar el grado de información sobre la infección genital por el virus de papiloma humano que posee un grupo de pacientes. Así mismo relacionar la información con los factores de riesgo para la infección por este virus y el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Es de gran importancia determinar los puntos débiles en la información que poseen las pacientes sobre este tema. Se espera que la información obtenida sirva de base para el desarrollo de actividades que acentúen la promoción, educación y divulgación de políticas de salud destinadas a la prevención de la infección por el virus de papiloma humano, evitando de esa manera el cáncer de cuello uterino.

### MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal que incluyó una muestra probabilística de 372 pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología de la Maternidad Concepción Palacios. Se excluyeron

pacientes con discapacidad mental, visual, auditiva que dificultaran el llenado de la encuesta. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado. Las encuestas se aplicaron, previa validación del instrumento de acuerdo a los criterios de 3 expertos. Posteriormente se acudió al departamento de historias médicas con la finalidad de complementar los datos obtenidos en la encuesta.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas y las frecuencias y porcentajes de las variables nominales. El análisis de las diferencias entre variables continuas, respecto al nivel de conocimiento, se basó en la prueba ANOVA de una vía; en el caso de las variables nominales, se aplicó la prueba chi-cuadrado de tendencias. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $P < 0,05$ .

### RESULTADOS

De las 372 pacientes a quienes se le realizó la encuesta, 97 (26,1 %) tuvieron de 1 a 4 respuestas correctas, por lo cual se clasificó su grado de información como malo; 18 (4,8 %) tuvieron 5 a 7 respuestas correctas y su grado de información se consideró regular. En 257 mujeres (69,1 %) que tenían 8 o más respuestas correctas, se consideró que poseían un grado de información bueno.

En la tabla 1, se indican los factores de riesgo para cada uno de los grupos; la edad promedio fue de  $47 \pm 15$  años en mujeres con grado de información malo,  $42 \pm 16$  años con un nivel regular de información y  $41 \pm 12$  años entre aquellas con buena información. ( $P = 0,000$ ).

En cuanto al número de parejas resultó de 2 a 3 parejas sexuales y la edad de la primera relación sexual fue en promedio a los 18 años de edad; de manera uniforme

Tabla 1  
Factores de riesgo según el grado de información.

	Malo	Regular	Bueno	P
Edad (X±DE)	47 ± 15	42 ± 16	41 ± 12	0,000
Número de parejas sexuales (X±DE)	3 ± 2	2 ± 1	3 ± 2	0,195
Primera relación sexual (X±DE)	18 ± 4	18 ± 3	18 ± 3	0,432
Tabaquismo (N (%))	21(21,6)	3(16,6)	57(22,2)	0,860
Anticonceptivo hormonal (N (%))	32(32,9)	6(33,3)	120(46,7)	0,140
Método de barrera (N (%))	32(32,9)	9(50,0)	79(30,7)	0,135
Nivel socioeconómico IV (N (%))	63 (64,9)	7(38,8)	151(58,8)	0,000

para los tres grupos. Con respecto al consumo de tabaco, 81 pacientes (22 %), eran fumadoras. La diferencia entre los tres grupos no fue significativa (P=0,860). El tiempo de consumo en promedio fue de 154 ± 103 meses, 116 ± 80 meses y 132 ± 96 meses, respectivamente. En relación al método anticonceptivo utilizado, 158 (42,4 %) usaba anticonceptivo hormonal, de las cuales 120 (46,7 %) tenían un buen conocimiento sobre la infección por este virus (P=0,140). En cuanto al uso de los métodos de barrera como el condón, 120 (32,2 %) manifestaron usarlo, de ellas, 79 (30,7 %) presentaba un conocimiento bueno sobre el tema (P=0,135).

La tabla 2 presenta la distribución de pacientes por grupo de edad, se encontró que, entre las pacientes con buena información, 56,8 % tenían entre 26 y 45 años y en el grupo de bajo grado de conocimiento, 36,1 % pertenecían a esos grupos etarios. (P= 0,000). De las 372 pacientes, 176 (47%) se encontraban infectadas. Entre las pacientes con buen nivel de conocimiento, 151 (58,8 %) estaban infectadas y 106 (41,2 %) no. Las

Tabla 2  
Distribución de pacientes por edad, según el grado de información

Rango de edad	Malo N = 97		Regular N = 18		Bueno N = 257	
	N	%	N	%	N	%
16-25	10	10,3	3	16,7	25	9,7
26-35	9	9,3	5	27,8	66	25,7
36-45	26	26,8	2	11,1	80	31,1
46-55	25	25,8	5	27,8	54	21,0
56-65	15	15,5	2	11,1	25	9,7
66 o más	12	12,4	1	5,6	7	2,7

X<sup>2</sup> 123,221 (P=0,000)

Tabla 3  
Distribución de pacientes según la presencia de infección por virus de papiloma humano y el grado de información

Rango	Malo N = 97		Regular N = 18		Bueno N = 257	
	N	%	N	%	N	%
Infectadas	19	19,6	6	33,3	151	58,8
No Infectadas	78	80,4	12	66,7	106	41,2

X<sup>2</sup>= 44,8 (p= 0,001)

pacientes infectadas tenían mejor nivel de información (P= 0,001) (Tabla 3).

Al distribuir las pacientes según el nivel socioeconómico, no se encontraron pacientes en el estrato Graffar I y 221 (59 %) se ubicaban en el Graffar IV. Sesenta y tres (64,9 %) de las que tenían poca información y 151 (58,8 %) de las que tenían un buen conocimiento sobre la infección por el VPH pertenecían al estrato IV (P= 0,000) (Tabla 4). De las 176 pacientes infectadas 108 (61 %) se ubicaron en el Graffar IV (Gráfico 1).

En cuanto a la distribución de pacientes según el nivel

Tabla 4  
Distribución de pacientes según el nivel socioeconómico (Graffar modificado) y el grado de información.

	Malo N = 97		Regular N = 18		Bueno N = 257	
	N	%	N	%	N	%
Graffar II	2	2,1	0	0,0	30	11,7
Graffar III	15	15,5	5	27,8	58	22,6
Graffar IV	63	64,9	7	38,9	151	58,8
Graffar V	17	17,5	6	33,3	18	7,0

P = 0,000

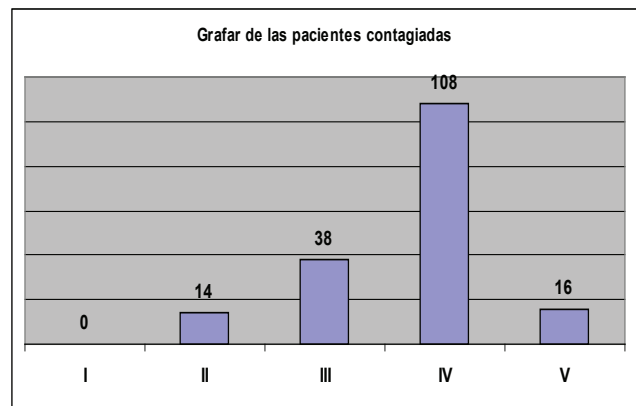


Gráfico 1  
Distribución de pacientes infectadas con el virus de papiloma humano según el estrato socioeconómico (Graffar modificado)



INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO:  
GRADO DE INFORMACIÓN QUE POSEEN LAS PACIENTES

Tabla 5  
Distribución de pacientes según el nivel de instrucción y el grado de información.

Nivel de Instrucción	Malo N = 97		Regular N = 18		Bueno N = 257	
	N	%	N	%	N	%
Analfabeta	4	4,1	1	5,6	2	0,8
Primaria	75	77,3	11	61,1	151	58,8
Secundaria	16	16,5	6	33,3	82	31,9
Universitaria	2	2,1	0	0,0	22	8,6

$X^2 = 30,478$  (P = 0,000)

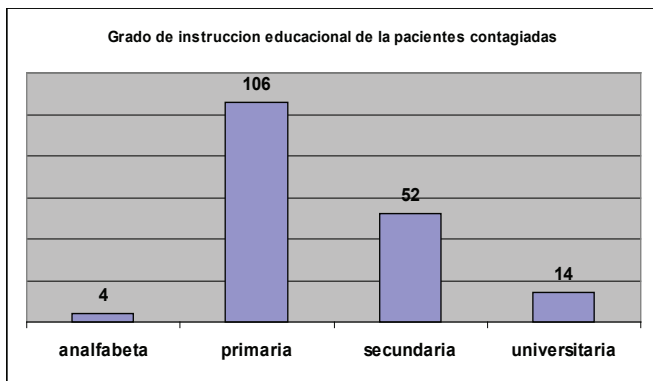


Gráfico 2  
Distribución de pacientes infectadas según el nivel de instrucción.

de instrucción, se encontró que 237 pacientes (64 %) se concentraron en el nivel de primaria, 75 (77,3 %) con bajo nivel de información y 151 (58,8 %) con alto nivel. Entre aquellas que cursaban secundaria, solo tenían bajo nivel de conocimiento 16,5 % mientras que 31,9 % tenían buen nivel (P=0,000) (Tabla 5). De las 176 pacientes infectadas 110 (63 %) poseían un nivel de instrucción primaria o analfabeta (Gráfico 2).

En la Tabla 6 se presentan datos para evaluar la calidad de la información que poseen las pacientes, 279 de las 372 pacientes (75 %) manifestó conocer sobre el VPH. La fuente de información reportada resultó ser la escuela en 25,4 %. Cuando se les preguntó si consideraban el VPH como una ITS, 268 pacientes (96,1 %) respondieron que sí, 262 (93,9%) respondieron que se trasmite a través de relaciones sexuales y 188 (67,4 %) aseguraron que puede ser transmitido por el hombre y la mujer; 64 mujeres, (22,9 %) respondieron que solo el hombre puede transmitir la infección;

251 (90 %) de las que dijeron conocer la infección, reportaron el uso del condón como método de protección, 79,6 % cree que el inicio de las relaciones sexuales a temprana edad se relaciona con la infección

Tabla 6  
Información sobre la infección por virus de papiloma humano en pacientes encuestadas

Información solicitada	N=279	%
¿Dónde obtuvo la información?		
Escuela	71	25,4
Otros	59	21,1
Familiares	51	18,3
¿Crees que el VPH es una ITS? Si	268	96,1
¿Sabe cómo se transmite? Si	267	95,7
Relaciones sexuales	262	93,9
¿Sabe quién puede transmitir el VPH?	255	91,4
Hombre y mujer	188	67,4
Solo el hombre	64	22,9
¿Sabe cómo puede protegerse?		
Condón	251	90,0
¿Cree las relaciones a edad temprana facilitan la infección?	222	79,6
¿Cree que tener varias parejas sexuales predispone la infección?	261	93,5
Relación de verrugas genitales con el VPH	247	88,5
Relación de cáncer de cuello uterino con el VPH	212	76,0
¿Sabe cuál es la opción de tratamiento?		
Tratamiento especial aplicado por el ginecólogo	201	72,0
¿Conoce el método de diagnóstico?	238	85,3
Citología	225	80,6
¿Conoce usted la existencia de una vacuna contra el VPH? No	163	58,4

y 93,5 % respondió que tener varias parejas sexuales predispone a la infección.

Al preguntarle si el virus se relaciona con las verrugas genitales respondieron de manera afirmativa 247 (88,5 %) y 201 (72 %) manifestaron que la opción de tratamiento para control de la enfermedad debía ser aplicado por el ginecólogo, 238 (85,3 %) dijo conocer el método diagnóstico, y 225 (80,64 %) señalaron a la citología. Finalmente, 163 (58,42 %) desconoce la existencia de una vacuna para prevenir esta enfermedad.

## DISCUSIÓN

La infección genital por el virus del papiloma humano, afecta un alto porcentaje de las mujeres sexualmente activas en todo el mundo, principalmente en países en vías de desarrollo y población adolescente; es evidente la preocupación existente dentro del gremio médico respecto al terreno que ha ganado el contagio por el VPH en la población femenina venezolana, la presente investigación, basada en encuestas como instrumento para sondear el grado de información sobre el virus, muestra una clara evidencia del fenómeno: 47 % de las pacientes resultó estar infectada con el VPH.

Se evidenció que 8 de cada 10 pacientes encuestadas conocía sobre el tema, de las cuales 7 tenían un grado de información clasificado como bueno de acuerdo al análisis de los resultados. Asimismo manifestaron saber que el VPH era una infección de transmisión sexual, que se transmitía a través de las relaciones sexuales y más aún, la mayoría manifestó conocer sobre cómo protegerse y mencionaron el condón como método de protección.

Esto concuerda con Nur (7) quien reportó que las adolescentes tenían un buen nivel de conocimiento. Según ese estudio, todo pareciera indicar que el tema de la falta de información no representa un factor preponderante como causa del alto porcentaje de contagio, sin embargo, difiere del estudio de Bueno y col. (9), quienes concluyeron que el 62 % de sus entrevistadas no tenía claro lo que es el VPH ni las manifestaciones de la enfermedad, desconocían la forma de transmisión, el método de protección y control de la enfermedad. Probablemente, las características de las pacientes incluidas en ambos estudios sean diferentes.

Respecto a los factores de riesgo como la edad, más de la mitad de las pacientes con buen grado de información se concentraban en edades comprendidas entre 26-45 años de edad; este porcentaje fue menor para las pacientes con bajo nivel de conocimiento entre quienes predomina una edad mayor. En ambos grupos, hay alrededor de un 10 % de mujeres menores de 25 años. Este hecho debe causar alerta en vista de que la población femenina venezolana se trata de pacientes jóvenes, en su mayoría con lesiones de bajo grado, que tienen posibilidad de evolucionar a lesiones de alto grado (25). Por ello se recomienda la difusión con campañas publicitarias a través de medios

de comunicación masiva como la televisión y las redes sociales, e incluirlo como tema obligatorio en el pensum escolar, en vista de su relación con el cáncer de cuello uterino, que produce alrededor de 300 000 muertes en mujeres en el mundo (3), y considerando que para el año 2009 en Venezuela fallecieron 1602 mujeres por esa causa (5).

Así mismo, es importante la aprobación y adquisición de la vacuna contra el VPH por el Ministerio del Poder Popular para la Salud y su aplicación en el Plan Nacional de Vacunación como una necesidad urgente y una esperanza, para causar algún impacto significativo en las estadísticas.

Al evaluar la edad en que las pacientes tuvieron su primera relación sexual, el promedio fue de 18 años para todos los grupos de información. Cabría esperar que en el grupo de pacientes que conoce los riesgos, el inicio de la actividad sexual se retrasara, sin embargo la distribución fue independiente del nivel de conocimiento. Es decir, aun manifestando saber y conocer el riesgo, se exponen al mismo.

En relación al consumo de tabaco, se asocia fuertemente a lesiones malignas del cuello uterino por la actividad de la nicotina y cotina para iniciar o actuar como carcinógeno, causar inmunosupresión y disminución de antioxidantes (20), en la presente investigación poco más del 20 % de las pacientes eran fumadoras y el grado de información fue independiente del hábito tabáquico.

Los métodos anticonceptivos recomendados para la protección contra la infección por el VPH son los métodos de barrera, la población estudiada manifestó utilizar en mayor porcentaje el método hormonal y el condón en segundo lugar. La distribución en todos los grupos de información fue uniforme.

Según Colmenares y col. (10), las usuarias presentan deficiencias en el conocimiento sobre el VPH. Globalmente, la población presenta déficit importante en cuanto a los conocimientos relacionados con el VPH, cáncer cervical, prevención y vacunación. Esto puede ser debido al bajo nivel educativo, que conlleva a poca comprensión. Los resultados de esta investigación indican que el mayor número de pacientes se concentra en el nivel de instrucción primaria. Este guarda una estrecha relación con el nivel de conocimiento, siendo

## INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO: GRADO DE INFORMACIÓN QUE POSEEN LAS PACIENTES

mayor el porcentaje de mujeres que tenían bajo conocimiento y cursaron solo la primaria o incluso eran analfabetas, que aquellas con buen nivel, que tenían ese mismo grado de instrucción. Asimismo, en este grupo hubo 22 universitarias. A mayor preparación general de la mujer, mayor es la posibilidad de tener y comprender información médica que puede a su vez ser de gran importancia en la prevención primaria de la infección. Hay que recordar que, como recurso para la prevención primaria, en ausencia de la vacunación, la educación es fundamental para evitar los factores de riesgo. Entre las pacientes que en algún momento han tenido el diagnóstico de infección por VPH, un número elevado estaban en primaria.

Respecto al nivel socioeconómico, casi 60 % de las pacientes se ubicó en el Graffar IV y más del 20 % en el Graffar III. Sin embargo, se observó una diferencia significativa en la distribución, con mayor número de pacientes en Graffar IV y menor en Graffar III en el grupo que manejaba menos información. El bajo nivel socioeconómico probablemente esté relacionado con el abandono de la escuela y por ende con la menor posibilidad de que exista una mayor oportunidad e interés en adquirir información, así como mejor comprensión de la información que se recibe.

Se pudiera pensar que el desconocimiento sobre la promoción de la salud en la prevención de las enfermedades de transmisión sexual, sea la causa para la mayor incidencia de las mismas. En los últimos tiempos, la incidencia de los casos se ha incrementado, posiblemente debido a diferentes factores como los cambios de hábitos sexuales, la promiscuidad y, con mayor relevancia, la carencia de información para reducir los factores de riesgo a los que están expuestas las personas de ambos sexos (13). Sin embargo, en la presente investigación las pacientes demostraron poseer información sobre la infección por este virus, factores de riesgo, medio de transmisión, prevención y tratamiento. Cuando se compara el número de pacientes infectadas en cada grupo, se observó que, entre las pacientes con baja información, la frecuencia de infección fue de casi 20 %, mientras que entre las que tenían mejor nivel de información, cerca del 60 % tenían el antecedente. Ello se explica porque, una vez diagnosticadas, las pacientes tienden a informarse sobre el proceso que les afecta, además, el personal médico involucrado ofrece

información al momento de participar el diagnóstico.

De lo anteriormente expuesto, se puede concluir que las pacientes presentan un grado de información clasificado como bueno sobre la infección genital por VPH. El grado de información fue independiente de la presencia de factores de riesgo tales como la primera relación sexual, el nivel socioeconómico y el nivel de instrucción. Las pacientes con mejor información son más jóvenes.

Se recomienda implementar campañas publicitarias a través de medios de comunicación masiva como la televisión y redes sociales, incluir como tema obligatorio en el pensum escolar la infección por el VPH y sus implicaciones, así como extender la investigación a otros centros hospitalarios, para diversificar el nivel socioeconómico de la muestra.

### REFERENCIAS

1. Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002; 67 (6): 501-506.
2. Rocha R, Juárez M, Ruiz M, Ramírez X, Gaytán M, Contreras P. Identificación de factores de riesgo para contraer virus del papiloma humano en sexo servidoras. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2012; 38 (2): 244-255.
3. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington DC: Estrategia y plan de acción regional para la prevención y el control del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. 2008. [Consultado 1/9/2013]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=348&Itemid=40936&lang=es#mandates](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=348&Itemid=40936&lang=es#mandates)
4. Alterio-Ariola G, Pérez-Loyo H. Necesidades sentidas de conocimiento sobre el virus de papiloma humano (VPH) en las pacientes que acuden a la consulta de ginecología. Propuesta de un programa educativo. Sociedad Anticancerosa del Edo. Lara. *Bol Med de Postg.* 2004; 20 (1): 21-27.
5. Capote L. Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gac Méd Caracas.* 2013; 121 (1):43-52.
6. Cortés A, García R, Monterrey P, Fuentes J, Pérez D. Encuesta sobre comportamientos sexuales riesgosos y enfermedades de transmisión sexual en estudiantes adolescentes de Ciudad de La Habana, 1996. *Rev Cubana Med Trop.* 199; 51 (2): 120-124.

7. Nur F. Nivel de información sexual en adolescentes femeninas de la Unidad Educativa Colegio "Los Próceres" septiembre 1994-febrero 1995, Barquisimeto, Edo. Lara. Bol méd postgrado. 1997; 13 (1): 20-27.
8. Tamayo L, Valencia M, Escobar S, Pérez L, Villa M, Bedoya A. Tendencia de la infección por el virus papiloma humano (VPH) en usuarias del Servicio de Citología del Laboratorio Docente Asistencial de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia, 1993-1998. Rev Fac Farmacia. 2001; 42: 20-26.
9. Bueno A, Landaeta M, Morly I, Santos F. Programa de Educación para la salud sobre el virus de papiloma humano genital dirigido a las usuarias que asisten a la consulta de ginecología y obstetricia del Ambulatorio Parapara, Los Guayos, Edo. Carabobo [Trabajo Especial de Grado] Caracas (Distrito Capital): Universidad Central de Venezuela; 2004.
10. Colmenares S, Contreras R, Valera C. Programa de Educación para la Prevención del virus del papiloma humano (VPH) dirigido a las usuarias que asisten a la consulta de ginecología del Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" de los Magallanes de Catia en el tercer trimestre del año 2005. [Trabajo Especial de Grado] Caracas (Distrito Capital): Universidad Central de Venezuela; 2005.
11. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998; 92(4): 727-735.
12. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev. 2003; 16(1): 1-17.
13. Carreras R, Xercavins J, Checa M. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
14. Bosch FX, Qiao YL, Castellsagué X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. Int J Gynecol Obstet. 2006; 94(S1): S8-S21.
15. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. Gynecol Oncol. 2007; 107(2): S2-S5.
16. Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12 (2): 186-192.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. 2008; 112(6): 1419-1444.
18. Huh WK. Human papillomavirus infection: a concise review of natural history. Obstet Gynecol. 2009; 114(1): 139-143.
19. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, y col. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002; 359(9312): 1085-1092.
20. Handsfield H. Enfermedades de transmisión sexual. 2ª edición. España: Marban; 2002.
21. Hernández BY, Mc Duffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, y col. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14 (11): 2550-2556.
22. Calatroni CJ, Ruiz V. Ginecología. Tercera edición. Buenos Aires: Médica Panamericana. 1994.
23. Franco E, Syrjäen K, de Wolf C, Patnick J, Ferenczy A, McGoogan E y cols: New developments in cervical cancer screening and prevention. Geneva, Switzerland, June 17-19 1996. Workshop. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996; 5 (10): 853-856.
24. Santos-Ortiz C. Virus de papiloma humano y cáncer de cuello uterino en el Perú. Rev Per Ginecol Obstet. 2007; 53 (2): 98-100.
25. Somogyi L, Malpica C, Carrillo D, Rodríguez E. Vacunación VPH. Propuesta bioética y consentimiento informado. Rev Obstet Ginecol Venez. 2009; 69 (1):48-55
26. Ma B, Xu Y, Hung CF, Wu TC. HPV and Therapeutic Vaccines: Where are we in 2010? Curr Cancer Ther Rev. 2010; 6 (2): 81-103.