



UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

Lesiones histopatológicas más frecuentes en adolescentes con infección por HPV que acudieron a la consulta ginecológica en la maternidad Enrique Sotomayor durante el año 2013.

Trabajo de titulación carrera de medicina

Poly Naranjo

Autor

Dra. Janett Aráuz J.

Coautor

Guayaquil

2013

1

Lesiones histopatológicas más frecuentes en adolescentes con infección por HPV que acudieron a la consulta ginecológica en la maternidad Enrique Sotomayor durante el año 2013.

Poly Naranjo, Dra Janett Aráuz¹

¹ Servicio de patología tracto genital inferior y colposcopia, Maternidad Enrique Sotomayor, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Introducción: Es la ETS más frecuente a nivel mundial, incrementando alarmantemente en los últimos 20 años. Las mayores tasas de prevalencia están en la población sexualmente activa es decir adolescentes y mujeres jóvenes. El conocimiento de esta infección en la población femenina adolescente de nuestro país es importante ya que nos podría orientar estadísticamente acerca de la situación, y con esto incluir o establecer estrategias de prevención.

Materiales y Métodos: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, las pacientes fueron elegidos de manera no aleatoria. Los criterios de inclusión fueron: todas las mujeres entre 12 y 20 años de edad con diagnóstico de infección por VPH confirmado por histopatología, excluyéndose aquellas cuyas historias clínicas estaban incompletas, y cuyo diagnóstico se hizo fuera del periodo de estudio.

Resultados: promedio de edad 17, edad mínima de 14 y máxima de 20, la moda para paridad fue: 0(nulíparas) y de estas el 84.34% estaban embarazadas. La lesión histopatológica más frecuente fue el condiloma con 85.54%, localizándose preferentemente en cérvix (32%). El 91.5% fueron tratadas con ácido tricloroacético al 90% y el 33% de estas recibieron más de 3 sesiones. El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de verrugas anogenitales (40.3%) seguido de leucorrea persistente (26,5%).

Conclusión: Este estudio pone en evidencia a los condilomas como las lesiones más frecuentes, así como a la historia natural de la infección, ya que las lesiones encontradas fueron benignas y el porcentaje de neoplasia intraepitelial bajo. Así mismo las localizaciones y manifestaciones clínicas fueron las mismas observadas en múltiples estudios.

Palabras claves: lesiones: HPV, adolescentes, infección, condilomas.

Frequently histopathological lesions in adolescents with HPV infection attending a gynecology in maternity Enrique Sotomayor in 2013

Abstract

Introduction: The most common STD worldwide increasing alarmingly in the past 20 years. The highest prevalence rates are in the sexually active population, teenagers and young women. The knowledge of this adolescent's infection in the female population of our country is important because statistically we could guide about the situation, and this includes or establishes prevention strategies.

Materials and Methods: This was an observational, descriptive, retrospective study, patients were not randomly chosen. The inclusion criteria were: women between 12 and 20 years of age, diagnosed with HPV infection confirmed by histopathology, those patients whose medical records were incomplete, and those whose diagnosis was made outside the study period were excluded.

Results: Mean age 17, minimum age of 14 and maximum of 20, the average parity was 0 (girls) and the 84.34 % of these were pregnant. The most common histopathological lesions were condyloma with 85.54 %, preferably being located in the cervix (32%). 91.5% were treated with 90 % trichloroacetic acid and 33% of these were more than 3 sessions. The most frequent reason for consultation was presented of anogenital warts (40.3 %) followed by persistent vaginal discharge (26.5%).

Conclusion: This study shows warts as the most common injuries, as well as the natural history of the infection,

since the lesions found were benign as a low percentage of intraepithelial neoplasia. Also the locations and clinical manifestations were the same observed in multiple studies.

Key words: lesions, HPV, adolescents, infection, condyloma.

Introducción.

La importancia de la infección por el virus del papiloma humano como problema de salud pública radica en su asociación con lesiones malignas en cuello uterino y su morbimortalidad. Es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo incrementando alarmantemente en los últimos 20 años.¹ Las mayores tasas de prevalencia están en la población sexualmente activa es decir adolescentes y mujeres jóvenes. En Latinoamérica, Bruni 2010, reporta que la prevalencia fue de 16.1 %, siendo una de las más altas junto con África sudhariana y Europa Oriental.²

Se conocen más de 100 genotipos y se han identificado cerca de 40 como responsables de infecciones del área anogenital.³ Las manifestaciones varían de acuerdo al genotipo, las verrugas anogenitales son producidas por los genotipos 6 y 11; los genotipos 16, 18, 31, 33 y 35 han sido encontrados en estadios premalignos de carcinoma cervical, por tal motivo se los considera como altamente oncogénicos.^{3,4,5} Cabe recalcar que la infección puede ser subclínica e incluso remitir espontáneamente, sobre todo en pacientes inmunocompetentes las cuales eliminan el virus entre 24 y 30 meses.⁶

El conocimiento acerca de la infección por VHP en la población femenina adolescente en nuestro país es importante ya que nos podría orientar estadísticamente acerca de esta situación y con esto poder incluir o establecer estrategias de prevención, e incluir el diagnóstico molecular y la vacunación en niños y adolescentes antes del inicio de la actividad sexual.

El objetivo general del trabajo es determinar las lesiones histológicas más frecuentes en mujeres adolescentes que acudieron a la consulta ginecológica, en la maternidad Enrique Sotomayor, durante el periodo 2013, además de relacionarlas a ciertos factores.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, la información se la obtuvo de las historias clínicas de los pacientes que acudieron a la consulta en el servicio de patología tracto genital inferior y colposcopia, de la maternidad Enrique Sotomayor, durante el periodo 2013, en Guayaquil – Ecuador, mediante la revisión del sistema MIS (Medical information system).

Se contó con la autorización del director técnico de la maternidad Enrique Sotomayor para acceder al sistema de registro antes mencionado. Las pacientes se eligieron de los registros diarios del servicio de colposcopia, facilitados por la Dra. Janett Aráuz, de forma no aleatoria de acuerdo a la edad.

El universo de estudio está compuesto por mujeres con diagnóstico de infección por VPH durante el periodo 2013. Los criterios de inclusión fueron: todas las mujeres entre 12 y 20 años de edad con diagnóstico de infección por VPH confirmado por histopatología, se excluyeron aquellas pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión, cuyas historias clínicas estaban incompletas, y aquellas cuyo diagnóstico se hizo fuera del periodo de estudio.

Como variables se tomaron en cuenta: la edad, papanicolau, motivo de consulta, paridad, tratamiento, lesiones histopatológicas y número de controles. Se utilizó una hoja de Microsoft Excel para la recolección de la información, creando una base de datos para el posterior análisis y tabulación. Las variables se presentaran en tablas y posteriormente se clasificaron de acuerdo a grupos de edad. Además de correlacionarlas posteriormente. Los resultados serán presentados en valores absolutos y porcentajes.

Todos los análisis se realizaron utilizando Microsoft Excel 2013.

Resultados

La población quedó conformada por 166 pacientes con diagnóstico de VPH de acuerdo a histopatología. En la tabla1 se presentan las características epidemiológicas de la muestra, el promedio de edad fue: 17, con edad mínima de 14 y máxima de 20, la moda para paridad fue: 0 (núlparas) y de estas el 84.34 % estaban embarazadas.

La lesión histopatológica más frecuente fue el condiloma con un 85.54 %; en un pequeño porcentaje se observó NIC1 o LIEBG (7 %). En cuanto a localizaciones, asiendo referencia únicamente a los condilomas; la mayoría, el 43 %, presento lesiones limitadas a un área, siendo el lugar más frecuente el cérvix (32 %) seguido por vagina (4.9 %) y vulva (2.8 %). Así mismo se pudo observar que el 36 % de pacientes presentaron lesiones en dos localizaciones, siendo en orden de frecuencia decreciente las parejas más frecuentes: cérvix – vagina (22 %), vagina - vulva (7.7 %), cérvix - vulva (3.5 %). Por último, el 12 %, de pacientes presentaron lesiones floridas de todo el tracto genital inferior. Durante el periodo de estudio no se reportó ningún carcinoma in situ (NIC3). (TABLA2.)

En cuanto a tratamiento, la mayoría (91.5 %) fueron tratadas con ácido tricloroacético al 90 % y el 33 % de estas recibieron más de 3 sesiones. (TABLA4.)

El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de verrugas anogenitales (40.3 %) seguido de leucorrea persistente (26,5 %), estas pacientes están incluidas dentro del grupo que presentó una manifestación clínica con un 89.7 %, seguidas por aquellas que presentaron dos manifestaciones clínicas, con el 9 %, siendo las asociaciones más frecuentes: verrugas – leucorrea (3.6 %) y leucorrea prurito (4.2 %).

Un porcentaje pequeño acudió a la consulta para control de PAP, siendo el PAP II el más común con un 92 %. (TABLA5.)

Una vez agrupados los datos en dos grupos de edades entre 14-17 años y entre 18 – 20 años los resultados fueron los siguientes:

El primer grupo de edad conformado por 55 (33.13 %) pacientes, con media de edad de: 15.5, la lesión más común fue el condiloma (89 %), y los lugares más frecuentes de localización, en orden decreciente fueron; cérvix (32 %), vagina (10 %) y tracto genital inferior (16 %). En aquellas que presentaron hasta dos localizaciones, la pareja más frecuente fue: cérvix – vagina (12 %). Un porcentaje muy bajo presentó NIC1 (5.5 %). El motivo de consulta más frecuente fueron las verrugas anogenitales (56.3) seguido de leucorrea (18 %). El 89 % recibió tratamiento con ácido tricloroacético al 90 %, y de estas el 34 % recibió más de 3 sesiones de tratamiento. En cuanto a paridad, el 76 % fueron nulíparas, con un 93 % en estado de gestación. (TABLA 6.)

El segundo grupo de edad conformado por: 111 (66.8 %) pacientes, con una media de edad de: 19, la lesión más común fue el condiloma (83.7 %), la localización más frecuente fue en cérvix (32.3 %) seguido por la parejas cérvix – vagina (26.9 %), vagina – vulva (9.68 %) y por último de todo el tracto genital inferior (9.68 %). Así mismo se observó un pequeño porcentaje de pacientes con NIC 1 (3 %). Los motivos de consulta más frecuente fueron; las verrugas anogenitales (32.4 %) seguido de leucorrea (30.6 %). El 93 % recibió tratamiento con ácido tricloroacético al 90 %, y de estas 33 % recibió más de 3 sesiones. La mayoría de pacientes eran gestantes (84 %). (TABLA6.)

Tablas

Tabla 1. Características de la muestra

Edad promedio	17
Paridad promedio	0
% en estado de gestación	84,34%
Motivo de consulta	
Verrugas	40,36%
Leucorrea	26,50%

Tabla 2. Resultados histológicos

BIOPSIA	Casos (n)	%
Condiloma	142	85,54
Papiloma	6	3,614
NIC I	2	1,205
2 lesiones	14	8,434

NIC 1 Neoplasia intraepitelial de cuello uterino

Tabla 3. Localizaciones

	Casos (n)	%
1		
Cérvix	46	32,17
Vagina	7	4,895
Vulva	4	2,797
2		
cérvix vagina	31	21,68
vagina vulva	11	7,692
cérvix vulva	5	3,497
> 2		
TGI	17	11.89

TGI: tracto genital inferior

Tabla 4. Tratamiento

	Casos(n)	%
ACTA	152	91,57%
ACTA+OTROS	1	0.60 %
Ninguno	13	7,80%

N0 SESIONES

0	6	3,60%
1	37	22,00%
2	40	25%
3	27	16%
4	43	25,90%
5	9	5,40%
6	3	1,80%
8	1	0,60%

ACTA: Ácido tricloroacético

Tabla 5		
Grupos de edades	14-17	18-20
Edad	15,5	19
Motivo de consulta		
Verrugas	56,36%	32,40%
Leucorrea	18,00%	30,60%
Paridad	0	0
Estado de gestación	97,60%	84%
Biopsia		
Condiloma	89%	83,70%
Papiloma	1,80%	4,50%
NIC I	1,80%	1,80%
2 lesiones	5,40%	9,90%
Localizaciones		
1		
Cérvix	32,00%	32,3%
Vagina	10,00%	2,5%
Vulva	2,00%	3,5%
2		
Cérvix vagina	12,00%	26,9%
Vagina vulva	4,00%	9,68%
>2		
TGI	16,00%	9,8%

Discusión

Este es uno de los primeros estudios en Ecuador en determinar las lesiones patológicas más frecuentes en la población femenina adolescente infectada por VPH, ya que la mayoría se centran en genotipificación de lesiones malignas. Esta investigación nos permite conocer además de las lesiones más frecuentes, la conducta terapéutica, en busca de disminuir la progresión a lesiones premalignas y correlacionarla con ciertos factores.

Definimos como adolescente a la etapa del ciclo vital entre la niñez y la adultez, es decir, entre los 12 y 20 años de edad. Época en la que se suponen muchos cambios tanto físicos como psicológicos; y donde ocurren cambios biológicos, siendo los más importantes: inmadurez del cuello uterino, alteración del flujo vaginal protector y ectopia cervical incrementada con metaplasia escamosa muy activa que hacen de esta, una etapa muy susceptible para adquirir la infección.^{7,8}

El VPH es el responsable de provocar lesiones benignas, premalignas y cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano.¹⁰ Esta claramente conocida la relación entre verrugas anogenitales y la infección por serotipos 11 y 6, sepa de bajo riesgo de transformación maligna; causantes de estas lesiones en más del 90 % debido a la proliferación de queratocitos.^{3,10,11} Además de causar grados discretos de displasia cervical.¹¹ De las pacientes estudiadas, solo tres contaban con genotipificación ninguna para serotipos de alto riesgo.

Evidencia clínica demostrada en estudios nos permite conocer que la inmunidad desempeña un papel importante en la protección contra la persistencia de VPH, en aquel huésped que es incapaz de eliminarlo, su permanencia condiciona el desarrollo de lesiones progresivas del cuello del útero como de genitales externos.^{12,13,14} Además de la inmunidad también son importantes ciertos factores como inicio temprano de la actividad sexual, cambio frecuente de pareja sexual, utilización de

anticonceptivos, tabaco, alcohol, paridad, y otras enfermedades de transmisión sexual.^{13,16} Datos que no pudieron ser recogidos en su totalidad debido a la falta de información provista por la historia clínica además de la limitación en cuanto a disponibilidad de números telefónicos para acceder a dicha información, siendo una de las limitantes del estudio.

Uno de los factores de riesgo que se pudo analizar fue la paridad, condición que supone un estado inmunosupresivo y que por lo tanto se relaciona con la presencia de condilomas vulvoperineales y de su propagación o extensión a otros sitios debido a las secreciones.^{16,17}

Tanto en la adolescencia como durante el embarazo el cérvix está bajo la influencia de cambios hormonales, los estrógenos acidifican la vagina y determinan el desarrollo de metaplasia escamosa cuando el endocérvix se evierte. El desarrollo de metaplasia en aquellas pacientes infectadas por el virus, incrementa la posibilidad de transformación celular, que resulta en cambios neoplásicos y estos cambios incluso pueden ocurrir desde el primer embarazo.¹⁹ En referencia a este factor, más del 80 % de las pacientes estudiadas fueron nulíparas, infiriendo su baja paridad debido a la corta edad. Así mismo se pudo observar que el 90 % cursaban su primer embarazo y esto hace pensar que esta condición fue una de las determinantes, sino la más importante, para asistir a la consulta colposcópica.

En este estudio los resultados obtenidos se asemejan a los datos provistos por estudios hechos en otros países, siendo los condilomas la lesión patológica más frecuente en adolescentes, lo que además coincide con la evidencia clínica de su alta prevalencia en países en desarrollo y aquellos en los no se ha implementado la vacunación a temprana edad. Como era de esperar un pequeño porcentaje presentó lesiones premalignas tipo NIC 1; lo cual coincide con el curso natural de la infección.⁸ En el estudio un 7 % manifestó esta lesión considerada como la más prevalente en adolescentes y mujeres jóvenes teniendo una tasa del 2-14 %.^{8,9,20.}

Así mismo hay que tener en cuenta que ya hay estudios en los que la frecuencia de lesiones premalignas y malignas ha aumentando sobre todo en mujeres jóvenes, por lo tanto, se debería seguir a todas las pacientes y tratar de determinar, en aquellas que presentan estas manifestaciones, los factores desencadenantes.³¹

En cuanto a localización, la más frecuente fue cérvix seguido de vagina – vulva y por último de todo el tracto genital inferior, confirmándose la predilección del virus por áreas húmedas y por células del epitelio basal, debido a sus características de multiplicación, diferenciación y migración a tejidos superficiales.⁸ El ADN del virus del papiloma humano es mucosotrópico y cutaneotrópico, se replica en epitelio escamoso estratificado y necesita de micro abrasión o de zonas de transición para infectar a las células epiteliales.⁷ Los tejidos que tienen estas características son: cérvix, ano y amígdalas.^{21,22} La relación entre las lesiones benignas y los datos aportados por el PAP, coinciden con cambios inflamatorios crónicos de severa a moderada intensidad.

No se encontraron diferencias con respecto a las localizaciones más frecuentes en mujeres gestantes, ya que al igual que estudios como, Vásquez 2009, se pudo determinar que los localizaciones más frecuentemente afectados por el virus en orden decreciente son: cérvix, vagina y vulva.¹⁸

La manifestación clínica más frecuente de la infección son las verrugas anogenitales, visibles a modo de pápulas únicas o múltiples. Los síntomas más frecuentes que las acompañan son: prurito, ardor, flujo vaginal y sangrado.¹¹ En este estudio las pacientes presentaron como manifestaciones clínicas más frecuentes las verrugas anogenitales siendo este uno de los motivos de consulta más frecuente, seguido por la persistencia de leucorrea de moderada a severa intensidad, que como ya se mencionó en embarazadas resulta el mecanismo propagador de la infección.^{17,23}

En el estudio ambos grupos coinciden en cuanto a lesiones, motivos de consulta y localizaciones, los porcentajes no muestran grandes diferencias; algo interesante es el número de pacientes gestantes, el segundo grupo quedó conformado por el doble, pero el porcentaje de gestantes fue inferior. Como se mencionó anteriormente al estado de gestación como determinante en la consulta colposcópica, se puede inferir que todas aquellas pacientes que no lo están no acuden a una consulta y por lo tanto no se podría estimar el verdadero número de pacientes infectados.

Más del 90 % de las pacientes recibieron tratamiento con ácido tricloroacético de manera consecutiva con controles posteriores tanto de PAP como de colposcopia, y la mayoría de pacientes recibieron más de 2 sesiones en 1 año. Este ácido es utilizado 2 veces semanal con controles citológicos y colposcópicos cada 3 meses por 1 año. La concentración usada es del 95% debido a que a mayor concentración mayor penetración al tejido epitelial con resultados más rápidos y menor número de sesiones, siendo suficientes en algunos casos incluso una, y en otros casos más de 4.²⁴ Y es una de las opciones terapéuticas utilizada tanto en embarazadas como en niños.²⁵ El estudio presentó como limitación el tiempo para poder observar a las pacientes y medir la eficacia y el número de sesiones utilizadas hasta conseguir la resolución completa.

En países desarrollados como Estados Unidos la inclusión de la vacuna a partir de los 11 a 12 años de edad, a pesar de que las recomendaciones indican que la edad óptima debería ser 9, ha reportado beneficios en cuanto a la disminución de la presencia tanto de lesiones benignas como malignas. ⁸ Países latinoamericanos como Panamá, Colombia, Perú, Argentina, Brasil ya la han incluido, debido a que el cáncer cervicouterino principalmente de tipo epidermoide microinfiltrante, provocado en más 90 % por el virus del papiloma humano, tiene una alta prevalencia, ocupando el segundo lugar en el mundo.^{26,27} Múltiples estudios muestran los beneficios de la vacuna, aquella contra genotipos 16/18 (bivalente) confiere inmunogenicidad hasta 8.4 años, mientras que la

tetravalente la confiere hasta 5 años.²⁸ Y en cuanto a número de dosis, algunos estudios concluyen que la eficacia de la vacuna bivalente contra las lesiones tipo NIC2 es superior al 86 % luego de la tercera dosis.^{29,30}

Conclusión.

Los resultados ponen en evidencia a los condilomas como las lesiones patológicas más frecuentes en adolescentes infectadas por el papiloma virus, siendo el promedio de edad 17 años, los resultados no evidenciaron cambios en el comportamiento del virus, o mejor dicho en la historia natural de la enfermedad, ya que las lesiones encontradas fueron benignas y el porcentaje de neoplasia intraepitelial fue bajo al igual que la evidencia observada en estudios con mayor muestra. Así mismo tanto la localización como las manifestaciones clínicas, fueron las mismas observadas en múltiples estudios. Se pudo determinar la importancia de la edad y de la paridad como factor de riesgo. Y teniendo en cuenta la relación causal de los condilomas cervicales y neoplasias a este nivel sería importante seguir a las pacientes para determinar el curso de la enfermedad. Así como realizar estudios en busca de determinar prevalencia y con esto poder plantear la inclusión de la vacuna en el esquema nacional que como es conocido disminuye el riesgo de cáncer.

Bibliografía

1. Núñez-Troconis, J., Delgado, M., González, J., Mindiola, R., Velásquez, J., Conde, B., ... & Munroe, D. J. (2009). Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Investigacion clinica*, 50(2), 203-212.
2. Bruni, L., Diaz, M., Castellsagué, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2010). Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789-1799.
3. Trottier, H., & Burchell, A. N. (2009). Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics*, 12(5-6), 291-307.
4. Alves, R. R. F., Turchi, M. D., Santos, L. E., Guimarães, E. M., Garcia, M. M., Seixas, M. S., ... & de Alves, M. (2013). Prevalence, genotype profile and risk factors for multiple human papillomavirus cervical infection in unimmunized female adolescents in Goiânia, Brazil: a community-based study. *BMC public health*, 13(1), 1041.
5. Tchernev, G. (2009). Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. *Anais brasileiros de dermatologia*, 84(4), 377-389.
6. Parra, W. (2009). Características de la infección por virus papiloma humano en la adolescencia y su manejo. *Rev. Soc. Chil. Obstet. Ginecol. Infant. Adolesc*, 16(1), 11-16.
7. Sam Soto, S., de la Peña, O., Carranza, A., & Lira Plascencia, J. (2011). Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 79(4).
8. Moscicki, A. B. (2010). Human papillomavirus disease and vaccines in adolescents. *Adolescent medicine: state of the art reviews*, 21(2), 347.

9. Lau Serrano, D., Millán Vega, M. M., Fajardo Tornés, Y., & Sánchez Alarcón, C. (2012). Lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 38(3), 366-377.
10. Vargas-Hernández, V. M., & Acosta-Altamirano, G. (2012). Prevención primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*, 80, 291-300.
11. Patel, H., Wagner, M., Singhal, P., & Kothari, S. (2013). Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC infectious diseases*, 13(1), 39.
12. Ferrá Torres, T. M., Santana Álvarez, J., & Barreto Argilagos, G. (2011). La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 15(6), 1073-1086.
13. Fernandes, J.V Human papillomavirus infection in adolescents Handbook on Human Papillomavirus: Prevalence, Detection and Management 2013, Pages 181-212
14. León Cruz, G., Arango Prado, M. D. C., Faxas Garcíá, M. E., Soto Pardeiro, P., Bosque, O. D. J., & Beltrán Mirandap, C. (2011). Respuesta inmune celular en pacientes con lesiones benignas y malignas del cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 37(4), 524-532.
15. Clares Pochet, M. D. C., Ferrer Cosme, B. M., Domínguez Cardosa, M., Medina Ferrer, R., & Robert Tamayo, V. (2012). Caracterización de las respuestas inmunocelular y humoral en pacientes con virus del papiloma humano. *Medisan*, 16(9), 1358-1365.
16. Monteiro, D. L., Sodré, D. C., Russomano, F. B., Trajano, A. J., & Silva, K. S. (2013). Incidence of genital warts in adolescents and their association with cervical intraepithelial lesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 168(1), 80-82.

17. Becerra, N. G. Q., Acosta, G. M., Arteaga, C., en Colposcopia, A. D. D., en Colposcopia, T. D. D., & de Oncología, C. D. L. C. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL EMBARAZO.
18. Pérez, B. A. V., Cruz, F. M. C., Mejía, A. I., & López, A. A. V. (2009). Hallazgos colposcópicos en embarazadas con sintomatología cervicovaginal. *An Med (Mex)*, 54(3), 148-155.
19. Louie, K. S., De Sanjose, S., Diaz, M., Castellsague, X., Herrero, R., Meijer, C. J., ... & Bosch, F. X. (2009). Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *British journal of cancer*, 100(7), 1191-1197..
20. Richter, K., Becker, P., Horton, A., & Dreyer, G. (2013). Age-specific prevalence of cervical human papillomavirus infection and cytological abnormalities in women in Gauteng Province, South Africa. *SAMJ: South African Medical Journal*, 103(5), 313-317.
21. Gravitt, P. E. (2011). The known unknowns of HPV natural history. *The Journal of clinical investigation*, 121(12), 4593.
22. Crosignani, P., De Stefani, A., Fara, G. M., Isidori, A. M., Lenzi, A., Liverani, C. A., ... & Zuccotti, G. V. (2013). Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC public health*, 13(1), 642.
23. Juckett, G., & Hartman-Adams, H. (2010). Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *American family physician*, 82(10), 1209. (m)
24. RICARDO, J. H., COBOS, M. R., & LORDUY, M. C. (2011). Ácido tricloroacético como terapéutica en dos casos de hiperplasia epitelial focal. *Acta Odontológica Venezolana*, 49(3).
25. Jaled, M. M., & Moreno, H. C. (2010). Virus Papiloma Humano (HPV). (t2)
26. Sasieni, P., Castanon, A., & Cuzick, J. (2009). Screening and adenocarcinoma of the cervix. *International Journal of Cancer*, 125(3), 525-529.

27. Almonte, Maribel, Murillo, Raúl, Sánchez, Gloria Inés, Jerónimo, José, Salmerón, Jorge, Ferreccio, Catterina, Lazcano-Ponce, Eduardo, & Herrero, Rolando. (2010). Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina. *Salud Pública de México*, 52(6), 544-559.
28. Romanowski, B. (2011). Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human vaccines*,7(2), 161-169.
29. Paavonen, J., Naud, P., Salmeron, J., Wheeler, C. M., Chow, S. N., Apter, D., ... & Dubin, G. (2009). Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *The Lancet*, 374(9686), 301-314.
30. Kreimer, A. R., Rodriguez, A. C., Hildesheim, A., Herrero, R., Porras, C., Schiffman, M., ... & Wacholder, S. (2011). Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(19), 1444-1451.
31. Romero, I. M., Ceballos, C., & Monterrosa, Á. (2010). Lesiones Premalignas y malignas de cérvix en adolescentes y mejeres jóvenes Clínica Maternidad Rafael Calvo, Cartagena. *MedUNAB*, 12(1).

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

edad	HC	biopsia	Localización	Localización	Localización	Localización	tratamiento	pap	paridad	# de consultas	motivo de consulta	gestante
17	20729690	condiloma	TGI				acta	pap II	0	2	verrugas	gestante
19	20725703	condiloma	vulva				acta	pap II	0	4	leucorrea	gestante
16	20736039	condiloma acu	cérvix				acta	no	0	8	condiloma	gestante
17	20735664	condiloma acu	TGI				acta	pap II	0	5	leucorrea	
18	20732429	condiloma	cérvix	vagina			acta	pap II severo	0	3	leucorrea	gestante
20	20735973	condiloma	vagina				acta	pap II	0	4	leucorrea	gestante
17	20722368	condiloma	vagina				acta	pap II severo	0	3	condiloma	gestante
19	20734264	condiloma	cérvix	vagina			acta	pap II	0	2		
19	20733329	condiloma	vagina	vulva			acta	pap II	0	1	leucorrea. Verrugas	gestante
19	20733781	condiloma	vagina	vulva			acta	pap II	0	5	verrugas	gestante
18	20730493	condiloma	cérvix				acta	pap II	0	4	condiloma	gestante
19	20732096	condiloma	cérvix	vagina			acta	pap II	0	4	verrugas	gestante
17	20678025	condiloma	cérvix				acta	no	3	4	leucorrea	gestante
20	30168219	condiloma	cérvix	vagina	vulva		acta	pap II	0	4		gestante
14	20734568	condiloma	vagina	vulva	ingle	glúteo	acta	pap II	0	1	condiloma	gestante