



Recepción: 22/01/2019

Aceptación: 29/03/2019

Publicación: 05/05/2019



Ciencias de la salud

Artículo de revisión

Prevalencia de Infección por VPH en mujeres con citologías normal

Prevalence of HPV infection in women with normal cytologies

Prevalência de infecção por HPV em mulheres com citologias normais

Erika Deyanira Montenegro-García^I
deya.m@outlook.es

Félix Eduardo Alvarado-Jaime^{II}
drfelix1967@hotmail.com

Alejandra Isabel Navarrete-Ríos^{III}
navarretealejandra94@gmail.com

Isabel Ríos-Saavedra^{IV}
isarios68@hotmail.com

Correspondencia: deya.m@outlook.es

^I Interna Rotativa de Medicina, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador; Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador.

^{II} Gineco – Obstetra, Médico Tratante Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), Portoviejo, Ecuador.

^{III} Médica Cirujana, Medicatura Rural en Centro de Salud Cheve Arriba, Pedernales, Ecuador.

^{IV} Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Pediatría, Máster en Ginecología Infarto Juvenil, Máster en Gerencia Clínica en Salud Sexual y Reproductiva, Directora Médica CEMPLAF. Docente Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador.

Resumen

El propósito referido de este importante material basado en una compilación y revisión de documentos localizado al respecto tiene un alcance de exponer la infección por VPH en mujeres con citología normal para que con estos elementos de conocimientos lograr una eficiente calidad en el programa prevención y detección del cáncer cervico uterino.

Palabras claves: Virus; papiloma; enfermedades sexualmente transmisibles/prevenición; clínica médica.

Abstract

The purpose of this important material based on a compilation and review of documents located in this regard has a scope to expose HPV infection in women with normal cytology so that with these elements of knowledge achieve an efficient quality in the program prevention and detection of cervical cancer

Keywords: Virus; papilloma; sexually transmitted diseases / prevention; medical clinic.

Resumo

O propósito deste importante material baseado em uma compilação e revisão de documentos localizados a esse respeito tem um escopo para expor infecção por HPV em mulheres com citologia normal, de modo que com esses elementos de conhecimento alcancem uma qualidade eficiente no programa de prevenção e detecção de câncer cervical

Palavras-chave: Vírus; papiloma; doenças sexualmente transmissíveis / prevenção; clínica médica.

Introducción

Se notifica que el virus del papiloma humano (VPH) es el factor más importante para padecer cáncer cervicouterino. Su prevalencia en países con alta incidencia de cáncer cervicouterino varía de 10 a 20%, mientras que en países con baja incidencia es de 5 a 10%. Los genotipos 16 y 18 son los de mayor potencial oncogénico y los 31, 33, 45, 52 y 58 contribuyen con 18.5% de las neoplasias malignas. Las vacunas tetravalentes actuales otorgan una protección de 79% de

nuevos casos de infección por VPH, con protección cruzada contra los genotipos 31, 33 y 45, lo que aumenta la protección hasta en 89%. (Heredia-Caballero, AG, Palacios-López, GG, Castillo-Hernández, MC, Hernández-Bueno, AI, & Medina-Arizmendi, FV. 2017).

Según Domínguez Bauta, Susana R, Trujillo Perdomo, Tania, Aguilar Fabré, Kenia, & Hernández Menéndez, Maite. (2018) la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, siendo eliminadas por el propio organismo en un período de 1 a 2 años y sólo un pequeño número de las mismas se hacen persistentes y son las causantes de la aparición de lesiones premalignas y malignas del cérvix. El VPH de alto riesgo (VPH-AR) es el principal agente etiológico del CCU, el cual es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en el sexo femenino, especialmente en países en vía de desarrollo.

Para brindar una imagen de la problemática en el mundo, alrededor de 79 millones de estadounidenses están infectados actualmente por el virus de HPV y cerca de 14 millones de personas al año contraen la infección por primera vez. Los problemas de salud relacionados incluyen el ya mencionado cáncer y las verrugas genitales. Cerca de 360 000 personas en los Estados Unidos tienen verrugas genitales cada año y más de 10 000 mujeres en ese país contraen cáncer de cuello uterino. En la frontera norte de Ecuador⁵En el año 2009, la Organización Mundial de la salud (OMS) reportó una alta incidencia de HPV, causante de cáncer cervical) y en el 2012, habían fallecido 664 mujeres por esta causa, con proyecciones de que quizá se tengan nuevos casos en alrededor de dos mil mujeres. (Estrada Cherres, Johanna Paulina, & Ulloa Castro, Adriana. 2018).

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión de la literatura científica actual sobre la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres con citología normal

Virus de papiloma humano

Se conceptualiza que el virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la Familia Papilloma viridae, los cuales son virus pequeños, de 55 nm de diámetro, cubiertos por una cápsida que contiene una doble hebra de ADN circular cerrado y cuyo tamaño oscila alrededor de los 8000 pb. El genoma de los VPH se divide, para su estudio, en tres segmentos de tamaños diferentes. La región de control (LCR, del inglés long control región) la cual representa 10 % del genoma. Los

genes tempranos (E, del inglés early) y tardíos (L, del inglés late) son codificados aproximadamente por 50 y 40 % del genoma, respectivamente. (Trujillo Perdomo, Tania de la C 2017)

Los genes L codifican para las proteínas que componen la cápsida vírica (L1 y L2) mientras que los E codifican proteínas con una variedad de funciones reguladoras. Los genes E5, E6 y E7 codifican proteínas con funciones estimuladoras del crecimiento celular, estos juegan un papel importante en la carcinogenicidad del virus por lo que se denominan oncogenes. Los VPH son virus epiteliotrópicos, pues infectan mucosas y epitelios además de ser especie específicos. (Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. 2013),

En la actualidad, se conocen más de 150 genotipos diferentes de VPH, de los cuales, 40 infectan el tracto anogenital de ambos sexos. La clasificación de estos virus como de alto y bajo riesgo de desarrollar cáncer se basa en la capacidad transformante de sus oncoproteínas E6 y E7. Entre los genotipos de alto riesgo se agrupan los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Los VPH 16 y 18 son los más frecuentes, responsables del 70 % de los tumores epiteliales del cérvix uterino. Ellos se relacionan también con tumores de vulva, vagina, ano, pene, cavidad oral, orofaringe, conjuntiva y piel, entre otros. Los de bajo riesgo cursan predominantemente, como una infección clínicamente visible denominada condiloma acuminado. Esta es la infección de transmisión sexual de origen viral más difundida a nivel mundial. Los más representativos de este grupo son los VPH 6 y 11, y rara vez, se encuentran asociados a lesiones neoplásicas. (Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al 2012)

Generalmente, las infecciones por estos virus son transcientes y desaparecen espontáneamente en un período de 7 meses a 2 años en un 80 - 90 % de los casos. Solo una minoría de las mujeres infectadas por el virus desarrollará lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. La persistencia de la infección por un VPH-AR es un factor necesario para el desarrollo, mantenimiento y progresión de las lesiones precancerosas. El tiempo que transcurre entre el establecimiento de la infección y la aparición de lesiones premalignas puede ser -en muchas ocasiones- asombrosamente corto, a menudo entre 5 y 8 años, lo cual depende tanto de factores virales como del hospedero.(Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al 2005)

La infección por el VPH se puede clasificar en: latente, subclínica y clínica. La infección latente se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo, el virus está presente y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como la hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (Trujillo Perdomo, Tania de la C, Domínguez Bauta, Susana R, Ríos Hernández, María de los A, & Hernández Menéndez, Maite. 2017).

La infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias), detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede evidenciar mediante el uso de un colposcopio, el cual muestra cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y a una posible lesión premaligna. (Trujillo Perdomo, Tania de la C, Domínguez Bauta, Susana R, Ríos Hernández, María de los A, & Hernández Menéndez, Maite. 2017).

Finalmente, la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles, y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa, ya que muchos casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico. Durante este tiempo se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor. (Trujillo Perdomo, Tania de la C, Domínguez Bauta, Susana R, Ríos Hernández, María de los A, & Hernández Menéndez, Maite. 2017).

Lesiones asociadas a la infección por el vph

Las enfermedades anogenitales asociadas a la infección por el VPH varían desde lesiones benignas hasta el cáncer invasor.

Tipos de VPH

Desde la 6ta década del siglo XX cuando Zur Hausen estableció la posible relación en el VPH y el cáncer del cuello uterino se han identificado más de 100 tipos virales y 85 se han caracterizado

hasta la fecha, pero solamente 15 se han relacionado con el cáncer del cuello uterino y las lesiones premalignas de esta localización y de otras zonas mucosas. Son los denominados virus del alto riesgo, que tienen alto potencial oncogénico. (Zur Hausen H.2002)

Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápsida presentan una diferencia secuencial superior al 10%. (Zur Hausen H.2002)

Se clasifican en cutáneos y mucosos. Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (tipos 6 y 11 principalmente) son conocidos como tipos de "bajo riesgo" y se encuentran preferentemente en los condilomas acuminados, mientras que aquellos tipos asociados a lesiones malignas (tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, 51 y 52, principalmente) son conocidos como virus de "alto riesgo". Entre ellos, los VPH 16 y 18 son los oncogénicos más comunes, que causan aproximadamente el 70 % de los cánceres cervicales en todo el mundo. Otras clasificaciones menos estrictas incluyen a los tipos 56, 58 y 59, 68, 73 y 82, y los tipos 26, 53 y 66 como probablemente carcinogénico. (Sanabria Negrín, José G. 2009).

Epidemiología de la infección por el virus del papiloma

Investigaciones realizadas hacen referencias a la epidemiología de la infección por el virus del papiloma (...) La proporción de mujeres infectadas con el VPH varía entre poblaciones. Cuando se comparó la distribución en tres áreas de 11 países (Nigeria, India, Vietnam, Tailandia, Corea, Colombia, Argentina, Chile, Holanda, Italia y España), utilizando la prueba de HPV de la reacción en cadena de la polimerasa se encontró de 15 613 mujeres comprendidas entre los 15-74 años sin anomalías citológicas, la prevalencia de VPH estandarizada por edad varía cerca de 20 veces entre poblaciones, desde 1.4% (IC 95% 0.5-2.2) en España a 25.6% (22.4-28.8) en Nigeria. Aunque tanto la prevalencia total de VPH como la de VPH 16 eran más altas en el África Subsahariana, las mujeres positivas al virus en Europa estaban mayormente infectadas con el VPH 16 que las del África Sub-sahariana (OR 2.64, $p=0.0002$), y fueron significativamente menos infectadas por tipos de VPH de alto riesgo diferentes al VPH 16 (OR 0.57, $p=0.004$) y / o tipos de bajo riesgo (OR 0.44. $p=0.0002$). Las mujeres de Suramérica tenían una prevalencia intermedia entre las de África y Europa. La heterogeneidad entre las áreas de Asia era significativa, y este hecho, debe ser tomado en cuenta cuando se desarrollen pruebas de cribado para el virus y predecir el efecto de las vacunas en la incidencia de la infección. (Clifford GM,

Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al 2005), (Sanabria Negrín, José G. 2009).

Patogénesis

La infección ocurre pronto después del comienzo de la primera relación sexual y la más alta prevalencia se observa en mujeres de menos de 25 años de edad. Luego la prevalencia decrece rápidamente. Se dice que las infecciones por VPH son transitorias, pero varios factores incrementan la persistencia: genéticos, o adquiridos como la edad, la inmunodepresión, la contracepción oral, el tabaquismo, y factores virales (genotipo, variantes, carga viral, integración). (Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA 2003)

El VPH es altamente transmisible y se considera hoy día como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en la mayoría de las poblaciones. Aunque muchas de las mujeres infectadas con este virus se negativizan en los 2 años siguientes a la infección, las que presentan persistencia de infección con virus de alto riesgo están, valga la repetición en mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical. (Castellsagué X 2008)

La infección por VPH puede ser asintomática e inofensiva. El sistema inmune combate la infección, que luego se resuelve por sí misma, con diferentes tiempos para lograr la resolución. (Dailard C 2003)

Por otro lado se desconoce si las infecciones persistentes por el VPH se caracterizan por una detección continua del virus, o por un estado de latencia viral durante el cual el virus no se detecta, para luego reaparecer más tarde. La distinción entre una infección persistente o transiente es arbitraria y depende tanto del tiempo del muestreo en relación con la historia natural de la infección y el intervalo entre muestras. Los estudios longitudinales muestran que las infecciones por VPH recurrentes no ofrecen evidencia de que el episodio recurrente se correlacione con la re-emergencia del mismo genotipo, pero la detección secuencial o concurrente de otros tipos de VPH es común. No existe aún evidencia de competencia entre los tipos de VPH, pero frecuentemente muestran un riesgo aumentado de adquisición de nuevos tipos de VPH las pacientes ya infectadas, comparadas con aquellas que habían sido VPH-negativas. (Denis F, Hanz S, Alain S 2008)

Se ha planteado que hay especificidad de los tipos virales por las diferentes partes del cuello uterino, lo que podría contribuir a las diferencias en el potencial carcinogénico, así como también hay diferente distribución de los tipos virales en diferentes regiones del mundo, por ejemplo en Corea los más de mayor prevalencia han sido el 52, 58 y 51. (Sanabria Negrín, José G. 2009).

Más recientemente se ha encontrado que el VPH 18 es más oncogénico que el VPH 16, aunque éste último es más prevalente (Nivel de evidencia III). (Sanabria Negrín, José G. 2009).

Técnicas para el diagnóstico de VPH

La detección de la infección por el virus del papiloma humano puede realizarse de forma indirecta o directa. El examen clínico de pacientes que presenten lesiones visibles, como es el caso de condilomas, papilomas, verrugas, es el primer paso en la detección de esta infección viral. Debido a que gran parte de estas infecciones son subclínicas, el diagnóstico se apoya en las 3 técnicas de mayor uso a nivel mundial (cito-histológica, colposcopia, detección viral). (Trujillo Perdomo, Tania de la C et al 2017)

La citología orienta sobre la presencia de alteraciones celulares asociadas a estos virus, la colposcopia localiza la lesión y permite la toma de una biopsia dirigida a la zona de interés y el análisis histológico determina el tipo de lesión presente. Sin embargo, el diagnóstico virológico es el que determina el agente y el genotipo infectante. De la convergencia apropiada de estos tres aspectos, resultará un adecuado y oportuno diagnóstico de la infección; ya que lejos de excluirse, deben complementarse para obtener una información más completa. (Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M 2008)

Desemjantes técnicas han sido introducidas para el análisis de estos virus, como la inmunohistoquímica, los ensayos inmunoenzimáticos (EIA), y otros. Sin embargo, los métodos moleculares basados en el detección del ADN o ARN son hasta el momento, los más efectivos. Algunos de ellos están basados en el principio de complementariedad de los ácidos nucleicos (Dot, Southern y Northern blot, Hibridación in situ, Captura de híbrido, etc), otros como la PCR, se basan en la amplificación de dichas moléculas con cebadores genéricos y específicos. Otras técnicas se basan en la combinación de ambos principios como son los Array. Estos métodos difieren en su sensibilidad, especificidad, valores predictivos y complejidad técnica. En el mercado internacional, están disponibles múltiples pruebas comerciales para detectar tanto la

presencia viral en general como para la tipificación de los VHPs de alto y bajo riesgo. . (Trujillo Perdomo, Tania de la C et la 2017)

Una de las ventajas de las pruebas de detección del ADN del VPH, es el alto valor predictivo negativo. Algunos estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3), después de tener una prueba de VPH negativa, es prácticamente cero a los 6 años de su realización y hasta 10 años después del tratamiento. (Trujillo Perdomo, Tania de la C et la 2017)

Conducta sexual

La infección por VPH de las células del epitelio cervicouterino es considerada, en términos biológicos, como una enfermedad de transmisión sexual a través del contacto con el epitelio anogenital infestado, poco después de iniciada la relación sexual (Protocolo IARC, 1997). El número de parejas sexuales, no es más que el reflejo de la probabilidad de exposición al VPH y demás agentes infecciosos, así la vida sexual incrementa la frecuencia del padecimiento de forma importante, sobre todo en aquellas mujeres que la inician antes de los 16 años de edad.

En la adolescencia y durante los primeros embarazos se produce la migración fisiológica de la unión escamocolumnar hacia el endocérvix. En este proceso el epitelio cilíndrico es reemplazado por el epitelio plano estratificado originando la llamada zona de transición, donde la susceptibilidad al riesgo de transformación maligna/célula blanca es probablemente mayor que en cualquier otro tejido sujeto al cáncer.¹⁷ Estos cambios son más activos precisamente en etapas tempranas de la vida, donde también la vida sexual es más activa, pero declinan después de la menopausia. (León Cruz, Grettell, & Bosques Diego, Omar de Jesús. 2005).

Infección por VPH en mujeres con citología negativa

La bibliografía internacional pauta que la prevalencia global de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa se estima entre 10 y 12 %; sobre esta temática disimiles investigaciones en el campo de la epidemiología, reportan la existencia de diferencias, tanto entre los valores de prevalencia de estos virus, como en los genotipos de VPH presentes en cada región del mundo.

La mayor incidencia se presenta en mujeres menores de 25 años, seguida de una marcada disminución a medida que aumenta la edad y posterior presencia de un segundo pico, a partir de los 45 años y más, en diferentes países, mientras que en otros no se observa la existencia de este segundo pico. La prevalencia de estos virus en mujeres con citología negativa presenta un comportamiento similar; por lo general, los valores de prevalencia de la infección por VPH en mujeres sin alteraciones citológicas en diferentes países y regiones geográficas van desde 1,7 (1,1 - 2,5) en países del occidente asiático hasta 33,6 (30,2 - 37,1) en África del este y 35,4 (29,0 - 42,2) en el Caribe. (Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al 2005)

Existe una marcada diferencia en la prevalencia de la infección por VPH en mujeres con citología normal en las distintas áreas geográficas. El valor de la tasa ajustada de la infección en países en vías de desarrollo, puede llegar a ser más del doble de la mostrada por los países desarrollados y dos veces la del mundo. (Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al 2005)

Muchas son las investigaciones realizadas acerca de la temática; Alistamos algunos resultados.

Estudios realizados por Heredia-Caballero, AG et al (2017) notificaron que la prevalencia del virus del papiloma humano varía entre los diferentes estudios realizados en México. En el sistema de salud se requiere un programa organizado para poder disminuir la prevalencia del VPH. Así mismo García, S et al (2017) al detectar el VPH en mujeres con y sin alteraciones citológicas del cérvix, concluyo que la prevalencia del VPH suele ser más alta conforme aumenta la severidad de la lesión citológica detectada. El genotipo aislado con mayor frecuencia en lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado es el VPH-16.

Según Bravo M.M., Medina O., Melgarejo D., Serrano M.L. (2003) existió en su investigación una alta prevalencia de infección por VPH en mujeres jóvenes con citología normal, similar a las reportadas en otros países. Se encontró asociación de la infección con factores sexuales como el número de compañeros sexuales, la carencia de compañero sexual habitual, la carencia de hijos y el no uso de condón.

Trujillo Perdomo T et al (2017) manifiestan el diagnóstico precoz de la infección por el virus del papiloma humano, especialmente los genotipos de alto riesgo, es un factor importante para una mejor prevención del cáncer cérvico-uterino.

En Ecuador se realizó un estudio con el objetivo de identificar la presencia del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil, resultando que a pesar del bajo porcentaje de HPV detectado en la muestra de estudio, la particularidad radica en que, dichas pacientes tuvieron un Papanicolaou negativo. Debido a la alta morbilidad de la infección por HPV se requiere de su detección temprana a través de métodos moleculares de diagnóstico, que con los métodos tradicionales no es posible, por lo que, la técnica de PCR constituye un beneficio para la población ecuatoriana. (Estrada Cherres, Johanna Paulina, & Ulloa Castro, Adriana. 2018)...

Conclusiones

El virus del papiloma humano representa la infección de transmisión sexual más frecuente, detectándose VPH de alto riesgo en prácticamente el 100% de los casos de carcinoma escamoso de cérvix. Existe a nivel mundial un por ciento de mujeres con citología negativa las cuales presentan infección por VPH de alto riesgo; Los estimados de la prevalencia en estas pacientes varían por regiones geográficas y edad.

Referencias Bibliográficas

- Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. (2008) Colposcopy Principles and Practice: An Integrated Textbook and Atlas. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;
- Bravo M.M., Medina O., Melgarejo D., Serrano M.L. (2003) Infección por virus del papiloma humano en una muestra de mujeres jóvenes con citología normal. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v8n2/v8n2a02.pdf>
- Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. (2013). Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. Vaccine. 31(8):11-31.

- Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al. (2005) Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*; 366:991-98.
- Castellsagué X. (2008) Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.*; 110(3 Suppl 2):S4-7 Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760711>
- Dailard C. (2003). HPV in the United States and Developing Nations: A Problem Of Public Health or Politics? *The Guttmacher Report on public policy.* ; 6(3): Recuperado de: <http://www.guttmacher.org/pubs/tgr/06/3/gr060304.html>
- Denis F, Hanz S, Alain S. (2008). Clearance, persistence and recurrence of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil.*; 36(4):430-40. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417407>
- Domínguez Bauta, Susana R, Trujillo Perdomo, Tania, Aguilar Fabr e, Kenia, & Hernández Menéndez, Maite. (2018). Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 44(1), 1-13. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017&lng=es&tlng=es.
- Estrada Cherres, Johanna Paulina, & Ulloa Castro, Adriana. (2018). Diagnosis of human papillomavirus in women of childbearing age in health area No. 1 of Azogues, Ecuador. *Revista Información Científica*, 97(1), 19-28. Recuperado en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332018000100019&lng=es&tlng=en.
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. (2012). Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis Fromm cervical infection to cancer. *Int J Cancer.*; 131:2349-59.
- García, S, Domínguez-Gil, M, Gayete, J, Blanco, M, Eiros, JM, Frutos, M de, López-Urrutia, L, Viñuela, L, Ramos, C, & Jiménez, JM. (2017). Detección del VPH en mujeres con y sin

alteraciones citológicas del cérvix en Castilla y León: estudio poblacional. *Ginecología y obstetricia de México*, 85(4), 217-223. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000400002&lng=es&tlng=es.

Heredia-Caballero, AG, Palacios-López, GG, Castillo-Hernández, MC, Hernández-Bueno, AI, & Medina-Arizmendi, FV. (2017). Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecología y obstetricia de México*, 85(12), 809-818. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.24245/gom.v85i12.1537>

León Cruz, Grettell, & Bosques Diego, Omar de Jesús. (2005). Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 31(1) Recuperado, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000100010&lng=es&tlng=es.

Sanabria Negrín, José G. (2009). Virus del Papiloma humano. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 13(4), 168-187. Recuperado, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=es&tlng=es.

Trujillo Perdomo, Tania de la C, Domínguez Bauta, Susana R, Ríos Hernández, María de los A, & Hernández Menéndez, Maite. (2017). Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 43(1) Recuperado, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100017&lng=es&tlng=es.

Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. (2003). Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol*; 157 (3): 218-226. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621>

Zur Hausen H. (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Res Cancer. ; 2(5):342-50. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044010>.