

NACERLATINOAMERICANO www.nacerlatinoamericano.org FEBRERO 2009

Dr. Ricardo Velasco (Ginecotólogo) velascomolina@gmail.com

Dra. Gabriela Ensinck (Infectóloga Pediatra) ensinck@intramed.net

PAPILOMA VIRUS HUMANO (HPV)

1 -INTODUCCION

La infección por el papiloma virus humano (HPV), es la mas común de las infecciones transmitidas sexualmente en Estados Unidos y se calcula que 5.5 millones de personas se infectan por año en ese país **(1)**.

El virus puede infectar todo el epitelio genital, así como también la mucosa vaginal, cervical, rectal y uretral.

La mayoría de las infecciones no producen problemas clínicos y curan sin tratamiento. La persistencia de la infección y la infección por ciertos tipos de HPV, son la principal causa de cáncer cervical. La progresión de lesión precursora del cáncer cervical es un proceso lento que puede llevar de 10 a 15 años.

Las infecciones por virus HPV tipo 6 y 11 son consideradas de bajo riesgo de cáncer genital, en cambio las infecciones por HPV tipo 16, 18, 31 y 35, están asociadas a cambios celulares que pueden terminar en neoplasia genital.

El cáncer cervical es poco común en Estado Unidos debido a la gran difusión del Papanicolau (PAP), pero en países en desarrollo en donde esta práctica es limitada, el cáncer cervical es el cáncer más común en mujeres **(2,3)**.

Debido a la gran importancia de esta enfermedad en salud publica, grandes esfuerzos deben realizarse en la prevención de esta infección.

2- EPIDEMIOLOGIA

Evaluar la incidencia y prevalencia de la infección HPV es muy dificultosa en las distintas poblaciones debido a que no existe una rutina de screening de infección HPV y por otro lado es muy difícil establecer si la infección es nueva o de vieja data **(4)**.

En general en Estados Unidos, se estima que 20 millones de personas (15% de la población) están infectadas con HPV y más de la mitad de ellas lo están con virus del tipo de bajo riesgo.

Se estima a su vez, que 50 % de los hombres y mujeres sexualmente activos desarrollarán infección por HPV en algún momento de su vida y un estudio reciente sugiere que el 80% de las mujeres adquirirán HPV a los 50 años **(5)**. Varios estudios han encontrado que la prevalencia disminuye en mujeres que no tiene relaciones sexuales **(5,6)**.

Se estima que 9.2 millones de adolescentes y adultos jóvenes entre 15 y 24 años sexualmente activos se encuentran infectados con HPV **(7)**.

Los factores de riesgo para la infección incluyen edad joven (menos de 25 años), vida sexual activa y especialmente el número de parejas sexuales, así también como edad de la primera relación sexual.

Otros factores menos importantes son: habito de fumar, uso de anticonceptivos orales, y presencia o ausencia de circuncisión en hombres **(8)**.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

En cuanto a la prevalencia de secuelas de la infección genital, podemos decir que en USA 100/100.000 personas desarrollan verrugas genitales cada año y 1.4 millones de personas sexualmente activas tienen verrugas genitales **(9,10)**.

La infección con virus tipo bajo riesgo de cáncer raramente es transmitida de madre a niño en el momento del parto produciendo verrugas en tracto respiratorio y se considera que hay aproximadamente de 0.4 a 1.1 casos de papilomatosis respiratoria por cada 100.000 niños **(11)**.

La tasa de cáncer cervical ha caído un 75% en USA desde el uso del PAP, se estima que la incidencia del mismo es de 8.3/100.000 mujeres y ocurren 12.200 casos nuevos por año y 4.100 muertes por cáncer de cuello **(12)**.

3 - HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION GENITAL POR HPV

La mayoría de las infecciones HPV son transitorias y asintomáticas y no causan problemas clínicos. Varios estudios han demostrado que el 70% de nuevas infecciones desaparecen en un año y el 91% en 2 años **(13, 14)**.

Cuanto mayor sea la edad mayor es la probabilidad de tener una infección persistente. Otros factores que se asocian a infección persistente son: el tipo de Virus, la infección con múltiples tipos de virus, y la supresión inmunológica **(15,16)**.

La infección HPV persistente es el factor de riesgo mas importante para las lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino y lesiones invasivas. Un estudio reciente muestra que el riesgo de desarrollar lesiones precursoras de cáncer de cuello fue 4 veces mayor para mujeres que tuvieron 3 test positivos para infección por virus de alto riesgo que aquellas que tuvieron test negativos **(14)**.

La mayoría de los cambios observados en piel y mucosas producidos por HPV, tanto como verruga genital, como cambios celulares en cérvix, regresan sin tratamiento alguno, debido a probablemente una respuesta inmunológica efectiva.

La tasa de regresión espontánea y progresión a cáncer cervical sin tratamiento varía según los cambios celulares observados: las lesiones de bajo grado (solo el 1% progresan a neoplasia cervical) y regresan espontáneamente el 60 %. Mientras que las lesiones de alto grado tienen una tasa de regresión espontánea más baja (30%-40%) y mayor tasa de progresión a cáncer cervical (12%) sin tratamiento **(17)**.

Otros estudios han demostrado que la coexistencia de HPV con infección con Chlamydia trachomatis e infección con herpes simple tipo 2, puede aumentar el riesgo de lesiones precursoras, así también el riesgo de cáncer invasor de cérvix **(18,19)**.

4- TRANSMISION DE LA INFECCION

La infección genital por HPV es primariamente transmitida por contacto genital, usualmente a través de relaciones sexuales **(20)**.

Entre las mujeres, el riesgo de adquirir una infección genital por HPV aumenta de acuerdo al aumento de parejas sexuales masculinas a lo largo de su vida, al igual que sucede con otras enfermedades de transmisión sexual. Teniendo sexo con una nueva pareja se incrementa el riesgo de infección y usualmente ocurre entre personas que desconocen que están infectadas o son asintomáticas **(21)**.

Entre mujeres que reportan no tener relaciones sexuales se observa infección HPV en 0-8 % de los casos, con lo cual se apoya la premisa que la mayor ruta de transmisión es sexual. Algún otro tipo de contacto, en ausencia de penetración (oral-genital,

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.

manual-genital, genital-genital) han sido descritas como vías de transmisión pero en menor grado que las relaciones sexuales (21).

La infección genital por HPV también puede ser transmitida por una vía no sexual, pero esto es extremadamente raro. Se describen la vía madre-hijo, y también a través de objetos inanimados.

5 - PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN GENITAL HPV

La prevención de la infección es importante en la reducción de la prevalencia de verrugas genitales, PAP anormales, así también como cáncer cervical.

Las siguientes medidas podrían disminuir el riesgo de transmisión de la infección.

- Reducir la duración de la infección con algún tratamiento.
- Reducir la eficiencia de la transmisión o la probabilidad de que la infección se transmita de una persona infectada a una no infectada pueda ser afectada por múltiples variables tales como la inmunidad.
- Uso de condón. En este caso, debemos aclarar que todos los estudios que se han hecho para evaluar su efectividad en la transmisión de la infección no han podido suministrar evidencia de utilidad pero si se ha demostrado que podría reducir el riesgo de cáncer cervical (18, 19, 22).
- Antimicrobianos
- Reducción de parejas sexuales
- Vacunas

6 - VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN HPV

Una mención especial haremos sobre la inmunización para la prevención de la infección genital por HPV debido al gran impacto sobre salud que produce la utilización de la misma, ya que no solo previene contra la infección, sino que por otro lado se ha demostrado que disminuye la presencia de verrugas genitales, las lesiones precursoras de cáncer cervical, como así también el cáncer cervical invasivo.

En contraste con las otras medidas de prevención, las vacunas pueden reducir la susceptibilidad de los pacientes no infectados por estimulación del sistema inmune.

6-1 TIPOS DE VACUNAS. Existen 2 tipos de vacunas: una cuadrivalente y otra bivalente.

a) Vacuna Cuadrivalente: Es una vacuna recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus, altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Es la primera vacuna desarrollada para prevenir el cáncer cervical, lesiones genitales pre cancerosas y verrugas genitales ocasionadas por HPV (23).

b) Vacuna Bivalente: Protege contra los tipos HPV 16 y 18, los más frecuentemente asociados con el riesgo de progresión oncológica pero también tendría inmunidad cruzada con los tipos 31 y 45 ya que según las publicaciones realizadas es la única vacuna que ha demostrado, hasta la fecha, eficacia de forma individual frente a la infección persistente causada por los tipos 31 y 45, de modo que su capacidad de protección es más amplia. Esos cuatro tipos de HPV son responsables de más del 80% de los casos de cáncer de cérvix (24).

6-2 POBLACION PRIORITARIA PARA VACUNARSE

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

La Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación para niñas de 11-12 años de edad, ya que es más efectiva antes de comenzar su actividad sexual y ha sido ampliamente testeada en niñas y niños entre 9 a 15 años y en mujeres entre 15 a 26 años de edad. Estudios actuales investigan la efectividad de la vacuna en hombres y mujeres mayores de 26 años de edad.

6-3 ¿COMO Y CUANDO DEBE ADMINISTRARSE?

Esta vacuna debe administrarse en una serie de tres dosis durante un período de 6 meses. La segunda y la tercera dosis deben ser dadas a los dos y seis meses respectivamente después de la primera dosis. Se aceptan otros esquemas como la aplicación de la segunda dosis al mes de la primera y la tercera a los 3 meses de la segunda. Las tres dosis deben aplicarse dentro del año. Se coloca en forma intramuscular en el deltoides o en la cara antero lateral del muslo.

NO se ha establecido por el momento la necesidad de dosis de refuerzo. La vacuna de HPV puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas.

6-4 EFFECTIVIDAD y SEGURIDAD DE LA VACUNA

Esta vacuna es altamente efectiva para prevenir los 4 tipos de HPV más frecuentes que afectan a la mujer joven que no ha sido previamente expuesta a los mismos. Protege contra los tipos de HPV que ocasionan cerca del 70% del cáncer cervical y el 90 % de las verrugas genitales.

La FDA licenció esta vacuna como segura y efectiva, y ha sido testeada en cientos de mujeres (9 a 26 años) alrededor del mundo. Estos estudios también muestran escasos efectos colaterales siendo el más frecuente un ligero enrojecimiento y dolor alrededor del sitio de inyección.

6-5 CONTRAINDICACION DE LA VACUNA

Esta contraindicada en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes.

6-6 DURACION DE LA PROTECCION DE LA VACUNA

Algunos estudios han demostrado que la protección de esta vacuna supera los 5 años y otros están evaluando la necesidad o no de una dosis posterior **(25,26)**.

6-7 ¿SIRVE PARA TRATAR LESIONES YA INSTALADAS?

No ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, lesiones displásicas de alto grado cervicales, vulvares y vaginales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el HPV ya establecidas.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

6-8 ¿SUSTITUYE AL PAPANICOLAU?

La vacunación no es un sustituto del exámen del papanicolau del cuello del útero. Como ninguna vacuna es efectiva el 100% no proporciona protección frente a los tipos de HPV no incluidos en la vacuna o frente a infecciones por HPV ya existentes. La importancia del papanicolau rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones vigentes

7 – EMBARAZO Y HPV

Hay gran evidencia de que la infección HPV también puede ser adquirida por vía no sexual y que una vía potencial es la transmisión madre-hijo en el periodo perinatal, presumiblemente durante el pasaje del feto por un canal de parto infectado con el virus (**27, 28, 29**). El virus también puede ser transmitido en forma ascendente luego de la rotura de membranas. La cesárea electiva podría beneficiar estos casos pero esto aun no esta verdaderamente establecido (**30**).

Prevalencia:

En un meta-análisis (**31**) se muestra que de 2.111 madres, se obtuvo un porcentaje de positividad de HPV DE 24,3 % y se evidenció una tasa de transmisión de 6,5 %. El riesgo relativo (RR) de transmisión madre-hijo fue de 7,3 (CI 95% 2,4-22,2; p < 0.001).

Transmisión vertical:

Por otro lado varios estudios compararon el riesgo de transmisión según modo de parto y se obtuvo un RR 1,8 (CI 95% 1,3-2,4) (**32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40**).

¿Se debe vacunar la mujer embarazada?

No, ya que hay limitada información de esta vacuna durante el embarazo. Si la mujer comenzó un esquema de vacunación y se embaraza, suspenderá el mismo hasta finalizar el embarazo. Esta vacuna puede administrarse durante la lactancia

En resumen en esta revisión sistemática se sugiere que por los resultados generales la transmisión perinatal ocurre y que los recién nacido tienen alto riesgo de contraer HPV cuando nacen por parto vaginal comparado con el nacimiento por cesárea. Sin embargo debido a la heterogeneidad de los estudios estas afirmaciones deben ser realizadas con precaución.

BIBLIOGRAFIA:

(1) Cates W, Jr. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sexually Transmitted Diseases 1999; 26(4 Suppl):Suppl-7.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10227693?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(2) NIH Consensus Statement Online 1996 April 1-3 [October 28, 2003]. pp 1-38. www.cdc.gov/std/HPV/2004HPV%20repor.pdf -

(3) World Health Organization (WHO). IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Human Papilloma virus. [64]. 1995. Lyons, IARC.

(4) Division of STD Prevention. Prevention of Genital HPV Infection and Sequelae: Report of an External Consultants' Meeting. 1999. Atlanta, GA., Department of Health and Human Services, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

(5) Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiologic Reviews* 1988; 10:122-163. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2852116?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(6) Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151(12):1158-1171. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10905528?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(7) Weinstock H, Berman S, Cates W. Sexually Transmitted Infections in American Youth: Incidence and Prevalence Estimates, *Perspect Sex Reprod Health*. 2004 Jan-Feb;36(1):6-10 *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982671 -

(8) Koutsky LA, Kiviat NB. Genital human papillomavirus. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA et al, editors. *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1999: 347-359.

(9) Chuang TY, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. Condyloma acuminatum in Rochester, Minn., 1950-1978. I. Epidemiology and clinical features. *Archives of Dermatology* 1984; 120(4):469-475. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6546657?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(10) Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *American Journal of Medicine* 1997; 102(5A):3-8.

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217656?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(11) Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31(1):107-109.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913405?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(12) American Cancer Society (ACS). Beginning with Cancer Facts and Figures 2003. www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003 PWSecured.pdf -

(13) Molano M, Van den BA, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158(5):486-494.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12936904?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(14) Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *Journal of Pediatrics* 1998; 132(2):277-284.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506641?ordinalpos=9&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(15) Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(18):1365-1371.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658497?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(16) Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *Journal of Infectious Diseases* 1994; 169(2):235-240.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8106758?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(17) Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *International Journal of Gynaecological Pathology* 1993; 12(2):186-192.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8463044?ordinalpos=13&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

(18) Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: Genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients--assessing their roles as human papillomavirus cofactors. [Review] [50 refs]. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003;(31):29-34.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807942?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(19) Smith JS, Munoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. Journal of Infectious Diseases 2002; 185(3):324-331.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807714?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(20) Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2003;(31):14-19.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807940?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(21) Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. American Journal of Epidemiology 2003; 157(3):218-226.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(22) Wald A, Langenberg AG, Link K, Izu AE, Ashley R, Warren T et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. JAMA 2001; 285(24):3100-3106.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427138?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(23) Centres for Diseases Control (CDC). Vaccines & Immunizations Vaccines and preventable diseases. HPV vaccination. Human Papillomavirus

<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/default.htm>

(24) María Beatriz Sosa – Fue aprobada la segunda vacuna contra el HPV (Cervarix)

<http://www.gineconet.com/nuevositio/noticias/expand2.asp?id=1372>

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

- (25)** No autor listed – Human papillomavirus vaccine for genotypes 6,11, 16 and 18: new drug. Cervical cancer prevention. *Prescribe Int* 2007 Jun;16(89):91-4.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582921?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- (26)** Alult KA Long-term efficacy of human papillomavirus vaccination. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov;107 (Suppl 1):S27-30.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938016?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- (27)** Rice PS, Cason J, Best J, Banatvala JE. High risk genital papillomavirus infections are spread vertically. *Rev Med Virol* 1999; 9:15-21.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371668?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- (28)** Cason J, Kaye JN, Jewers RJ, Kambo PK, Bible JM, Kell B, et al. Perinatal infection and persistence of human papillomavirus types 16 and 18 in infants. *J Med Virol* 1995; 47:209-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8551271?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- (29)** Eppel W, Word C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. *Obstet Gynecol* 2000; 96:337-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960622?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- (30)** Minkoff H, Chervenak FA. Ethical Dimensions of Elective primary cesarean delivery. *N Engl J Med* 2003; 348:946-50.
www.greenjournal.org/cgi/content/full/104/1/193
- (31)** Lidia Rosi Medeiros 1 Anaelena Bragança de Moraes Ethur 1 Juliana Balbinot Hilgert 1 Roselaine Ruviaro Zanini 1 Otávio Berwanger 1,2 Mary Clarisse Bozzetti 3,4 Luciane Calil Mylius 3. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 21(4):1006-1015, jul-ago, 2005*
- (32)** Bandyopadhyay S, Sen S, Majumdar L, Chatterjee R. Human papillomavirus infection among Indian mothers and their infants. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003; 4:179-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14507236?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum
- (33)** Pakarian F, Kany J, Cason J Kell B, Jewers R Best JM Derias NW, Raju KS, Best JM. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(6): 514-7.
Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8018641?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(34) Puranen M; Yliskoski MH; Saarikoski SV; Syrjänen KJ; Syrjänen SM. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:1039-45.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166165?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(35) Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents. *Sex Transm Dis* 2004; 31:57-62.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739817?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(36) Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infection. *Obstet Gynecol* 1999; 93:475-8.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10214817?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(37) Tseng C, Liang C, Soong Y, Pao C. Perinatal transmission of human papillomavirus infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91:92-6.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9464728?ordinalpos=10&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(38) Watts DH, Koutsky LA, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, Galloway DA. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:365-73.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9500501?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

(39) Xiaoping W, Qingyi Z, Huiling R. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J* 1998; 11:726-7.

(40) Xu S, Liu L, Lu S, Ren S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *Chin Med Sci J* 1998; 13:29-31.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11717920?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.