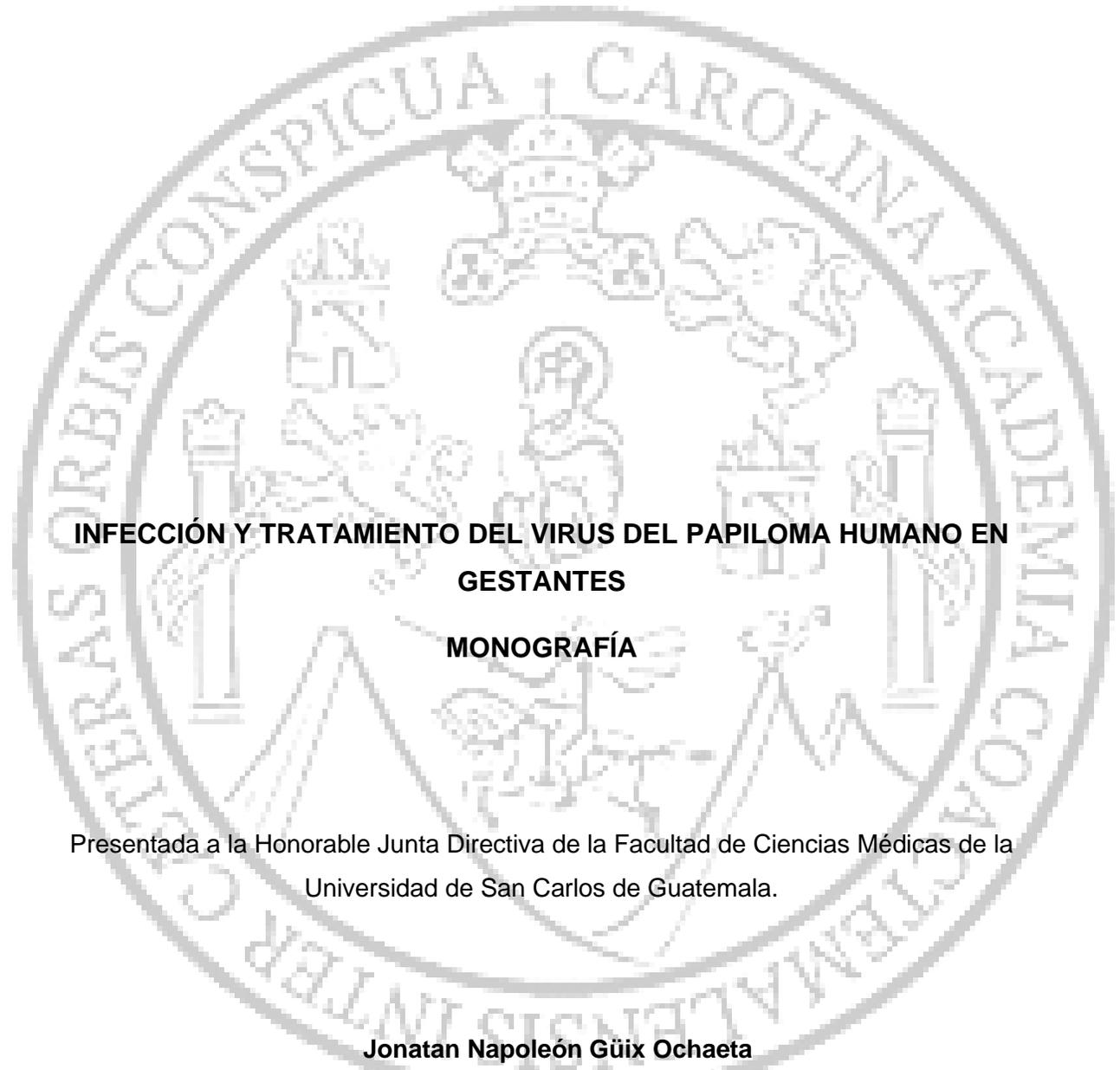


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**INFECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
GESTANTES
MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

**Jonatan Napoleón Güix Ochaeta
Margoly Topacio Morales Noriega
Elissa Annabella Zapeta Gasser
Nancy Gisselle López Aguilar**

Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, Guatemala, septiembre 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- | | | |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. JONATAN NAPOLEÓN GÜIX OCHAETA | 201400228 | 2623411070101 |
| 2. MARGOLY TOPACIO MORALES NORIEGA | 201407331 | 3053910970206 |
| 3. ELISSA ANNABELLA ZAPETA GASSER | 201407414 | 2267733450101 |
| 4. NANCY GISSELLE LÓPEZ AGUILAR | 201407471 | 3308146481801 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

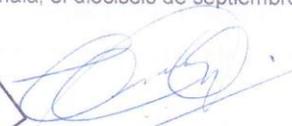
INFECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN GESTANTES

Trabajo asesorado por el Dr. Sergio Marroquín Castillo y revisado por el Dr. Juan Francisco Cuevas Vidal, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de septiembre del dos mil veinte




Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador




Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. JONATAN NAPOLEÓN GÜIX OCHAETA | 201400228 | 2623411070101 |
| 2. MARGOLY TOPACIO MORALES NORIEGA | 201407331 | 3053910970206 |
| 3. ELISSA ANNABELLA ZAPETA GASSER | 201407414 | 2267733450101 |
| 4. NANCY GISSELLE LÓPEZ AGUILAR | 201407471 | 3308146481801 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

INFECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN GESTANTES

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: **Dra. Andrea María Morales Pérez** y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de septiembre del año dos mil veinte.



"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 16 de septiembre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. JONATAN NAPOLEÓN GÜIX OCHAETA
2. MARGOLY TOPACIO MORALES NORIEGA
3. ELISSA ANNABELLA ZAPETA GASSER
4. NANCY GISSELLE LÓPEZ AGUILAR



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

INFECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN GESTANTES

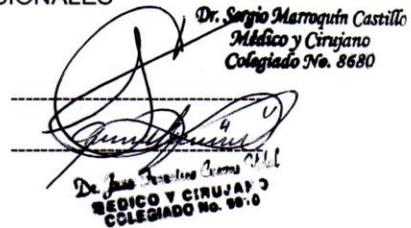
Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Sergio Marroquín Castillo

Revisor: Dr. Juan Francisco Cuevas Vidal

Reg. de personal 20100267





De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIAS

A DIOS

Por su misericordia y bondad que nos ha permitido lograr nuestras metas y nos ha cuidado y protegido en todo momento. Toda sabiduría viene de Él.

A NUESTROS PADRES

Por ser nuestros pilares, por inspirarnos, animarnos, por todo el amor y apoyo que nos brindaron.

A NUESTROS FAMILIARES

Quienes pacientemente nos han animado y ayudado a superar cada obstáculo.

A NUESTRO ASESOR

Doctor Sergio Marroquín, con cariño, respeto y admiración por sus conocimientos compartidos con nosotros y por habernos brindado la capacidad de recurrir a su conocimiento científico.

A NUESTRO REVISOR

Doctor Francisco Cuevas, por compartirnos su tiempo, experiencias y conocimientos, enseñándonos el papel del médico en el contexto social.

A NUESTROS DOCENTES

Por la paciencia y conocimientos brindados.

A NUESTROS AMIGOS

Por apoyarnos incondicionalmente a pesar de las dificultades, por ser tan especiales y formar parte de nuestras vidas.

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Por abrirnos las puertas y proporcionarnos las herramientas necesarias para nuestra formación académica, brindándonos el privilegio de formarnos como profesionales egresados de esta casa de estudios.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por darme fuerza y sabiduría en todo momento para poder lograr este anhelado sueño. A mis padres, Napoleón Porfirio Güix Zárata (QEPD) y Telma Alicia Ochaeta pineda, por brindarme su ejemplo, apoyo y sobre todo su amor incondicional en todo momento. A mis hermanos y familia, Carlos Güix, Marisol Lemus, Paola Güix, y Rene Damián por su apoyo y valiosos consejos. A mis sobrinos, Fernando Aarón, Carlos Javier y Mia Isabella con todo mi cariño y amor. A mis Amigos y compañeros de promoción, con quienes compartimos y aprendimos muchas experiencias, gracias por su apoyo incondicional y cariño. Por último, a mis maestros y todas las personas que estuvieron involucradas en mi formación académica, gracias por su gran labor y dedicación en la formación de grandes profesionales.

Jonatan Napoleón Güix Ochaeta

Primero doy gracias a Dios por ayudarme a cumplir una de mis metas y protegerme en cada día de mi vida. A mi padre por ser mi apoyo incondicional y motivarme a cumplir mis sueños. A mi madre por motivarme a ser mejor persona cada día, creer en mi en todo momento y contar con su apoyo y amor incondicional durante mi carrera. A mi hermano por ser mi mayor ejemplo y brindarme su apoyo en todo momento. A mi tía Marta Noriega por apoyarme y estar para mí en cada momento de mi vida. A mis abuelos por creer en mi desde que inicie la carrera y brindarme sus consejos y palabras de apoyo siempre. A mis amigos de residencia por apoyarme durante mis años de carrera, y darme animo cuando más lo necesité. A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser mi alma mater y darme la oportunidad de cumplir uno de mis sueños. A todos los doctores que a lo largo de mi carrera compartieron sus conocimientos conmigo y me ayudaron a formarme como profesional. A mis compañeros de trabajo de graduación por su amistad y apoyo incondicional durante la realización de este trabajo, espero que en el futuro todos cumplamos nuestras metas.

Margoly Topacio Morales Noriega

Le agradezco a Dios por las oportunidades que me ha dado y las experiencias que me ha permitido vivir a lo largo de esta carrera, he crecido personal y profesionalmente gracias a su amor y bondad hacia mí. Le agradezco a mis padres por ser una inagotable fuente de amor, paciencia y sabiduría, han sido mi mayor apoyo y no han permitido que nada me falte, por lo que les doy mis infinitas gracias y eterna admiración. Le agradezco a mis tíos y familiares, quienes no han dudado en apoyarme y estar pendientes de mí en cada etapa de este largo proceso. A mis amigos y compañeros por ayudarnos siempre y ser un apoyo importante en mi vida, sin ustedes esto no hubiera sido posible. Finalmente quiero agradecerle a la Universidad San Carlos de Guatemala, que me permite realizar este sueño que en algún momento se vio muy lejano. Me siento afortunada de estar aquí y deseosa de retribuir a este hermoso país lo mucho que me ha dado.

Elissa Annabella Zapeta Gasser

Primeramente, doy gracias a Dios, por ser mi guía y compañía en todo momento, por siempre cuidar de mí y por fortalecerme en los momentos más difíciles. A mis padres, por su apoyo incondicional, por ser el motor de mi vida y por siempre alentarme a seguir adelante. Gracias mamá, por ser mi mejor amiga, mi confidente y consejera, gracias papá por todos tus sacrificios y esfuerzos, este logro les corresponde tanto a ustedes como a mí. Agradezco a mi hermano mayor, por ser mi modelo a seguir y mi mentor, por brindarme siempre su consejo, ayudarme y apoyarme. A mi hermano menor, gracias por tantos momentos felices, espero algún día verte cumplir tus metas. A mi familia en general, gracias por creer en mí y por brindarme tanto amor a lo largo de los años. Igualmente agradezco a la Universidad de San Carlos de Guatemala, mi alma mater, por la formación que me impartió a lo largo de mi carrera, a mis catedráticos, jefes, residentes y trabajadores que me enseñaron tanto durante mis años de práctica. Finalmente agradezco a mis amigos y compañeros de trabajo de graduación, por el cariño y los buenos recuerdos, no creo que exista otra carrera que forme tan buenas amistades como la nuestra, espero algún día, junto a ustedes, poder ayudar al prójimo.

Nancy Gisselle López Aguilar

ÍNDICE

Introducción	ii
Planteamiento del problema	iii
Objetivos	v
Métodos y técnicas	vii
Contenido temático	
Capítulo 1. Características epidemiológicas y gineco-obstétricas de las gestantes con infección por virus del papiloma humano	1
Capítulo 2. Principales complicaciones de la infección por virus del papiloma humano en gestantes	11
Capítulo 3. Transmisión materno fetal y vía de terminación del embarazo en gestantes con infección por Virus del Papiloma Humano.....	19
Capítulo 4. Manejo terapéutico en gestantes con papilomatosis vulvar.....	31
Análisis	39
Conclusiones	45
Recomendaciones	47
Referencias bibliográficas	49
Anexos	61

Prólogo

El presente trabajo ha sido escrito como parte de los requisitos de graduación para la obtención del título de Médico y Cirujano de la Universidad San Carlos de Guatemala y se titula “Infección y tratamiento del Virus del Papiloma Humano en gestantes”. Por medio de una monografía de compilación de tipo exploratorio, se identificaron artículos relevantes sobre este tema y se llegaron a interesantes conclusiones.

El trabajo se llevó a cabo en conjunto con estudiantes que rotaron en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Roosevelt, ya que durante su pasantía en el servicio de Séptico, formularon dudas sobre el manejo que se les brinda a las gestantes con infección del Virus del Papiloma Humano y papilomatosis, por lo que quisieron realizar una investigación que sea de utilidad para médicos y profesionales de la salud que deseen revisar los principios sobre la infección y el tratamiento. Este es un tema actual y muy prevalente en la población gestante guatemalteca, por lo que profundizar los conocimientos respecto a esta patología es de suma importancia.

En un principio, se pretendía realizar una investigación descriptiva prospectiva, sin embargo, debido a la actual pandemia por COVID-19, se readecuó la dinámica de la investigación. Buscando generar conocimiento útil en la práctica clínica, la investigación se realizó con éxito gracias a la colaboración de distintos profesionales a quienes expreso mis sinceros agradecimientos y felicito a los investigadores por no rendirse frente a las dificultades presentadas durante la realización de esta investigación.

A todos aquellos que lean esta monografía, espero que se beneficien de su lectura tanto como nosotros lo hicimos al realizarla.

Dr. Sergio Marroquín Castillo
Ginecólogo y Obstetra

1. INTRODUCCIÓN

El Virus de Papiloma Humano (VPH) pertenece a la familia de Papillomaviridae y suele transmitirse a través del contacto sexual, encontrándose ampliamente difundido a nivel mundial. Es común que la infección sea adquirida en edades tempranas, junto con el inicio de las relaciones sexuales y su prevalencia disminuye significativamente en edades medias y mayores. El VPH es el agente causal de lesiones mucocutáneas que pueden ser benignas o malignas. Se conocen más de 150 diferentes serotipos, de los cuales 12 son reconocidos como cancerígenos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El VPH de Alto Riesgo (VPH-AR) puede desarrollar Cáncer Cérvico Uterino (CCU), el cual es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en mujeres, especialmente en países en vía de desarrollo.^{1,2}

La prevalencia de gestantes portadoras de VPH es considerada de 24.6 a 28 %, sin embargo, mundialmente la información disponible acerca de la prevalencia de VPH en gestantes es variable, ya que distintos estudios reportan diferentes cifras. Adicionalmente se suma el hecho de que la infección por VPH puede cursar de forma silenciosa en muchas gestantes, lo que indica la importancia de un adecuado control prenatal. La transmisión materno fetal del VPH se ha demostrado en estudios que reportan el mismo serotipo de VPH en las madres y en los recién nacidos. La tasa de transmisión en los bebés, productos de madres quienes presentaban evidencia clínica de VPH o poseían VPH detectable por PCR de hisopado cervical durante el embarazo, es de 5 a 72 %.^{3,4}

Para poder conocer más a profundidad sobre el tema, la presente investigación plantea como objetivo general: describir la infección y tratamiento del Virus del Papiloma Humano en gestantes, dando a conocer cuáles son las características epidemiológicas y gineco-obstétricas, las principales complicaciones, la relación entre transmisión materno fetal con la vía de terminación del embarazo y cuál es el manejo terapéutico.

El estudio comprende un diseño exploratorio y la metodología empleada para la búsqueda de información, consiste en la indagación de artículos relevantes en diferentes bases de datos electrónicas (Hinari, BVS, PubMed y Scielo), con la utilización de Medical Subject Headings (MEsH), por medio de un proceso sistemático de investigación documental, así mismo, la búsqueda de literatura gris con la ayuda de Descriptores en Ciencias de la Salud (DecS). La mayor parte de fuentes de información comprenden, metaanálisis, revisiones sistemáticas, casos y controles, series de casos, estudios tipo

cohorte y artículos de revisión. Los artículos seleccionados comprenden publicaciones en un periodo de tiempo de 18 años e idiomas inglés, español y portugués.

Sistemáticamente, la presente monografía se dispone en cinco capítulos, correspondientes a cada objetivo formulado, los cuales contemplan el contenido temático sustancial de la investigación. Al final de esta investigación se exponen las conclusiones y recomendaciones de los autores, según el análisis realizado.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el Virus del Papiloma Humano (VPH) es conocido por causar Cáncer Cérvico Uterino (CCU), lesiones en piel y mucosas y se relaciona a aproximadamente 266 000 muertes alrededor del mundo, por año.⁵ Se estima que 190 millones de personas, a nivel mundial presentan la enfermedad clínica del VPH, siendo la infección de transmisión sexual más común.³ La prevalencia de gestantes portadoras del VPH es del 28 %, con un incremento conforme transcurre el embarazo marcado en el tercer trimestre.⁶

El aumento de la frecuencia de papilomatosis vulvar durante la gestación puede ser atribuido al proceso fisiológico del embarazo, el cual modifica algunas características del hospedero e incrementa el riesgo, tanto de infección como de persistencia de la infección por VPH, siendo las mujeres gestantes una población altamente vulnerable.³ La infección materna por VPH constituye un riesgo para el recién nacido por la posibilidad de transmisión perinatal, como resultado de la deglución de sangre materna, líquido amniótico, o secreciones vaginales durante el paso del feto por el canal del parto y además por vía transplacentaria.⁷ El conocimiento sobre las distintas rutas de transmisión del virus debería influir en el manejo obstétrico que se brinda a estas gestantes e igualmente al manejo de las lesiones.

Aproximadamente el 90 % de las verrugas genitales están relacionadas a los serotipos de VPH 6 y 11, que tienen un potencial maligno muy bajo mientras que otros serotipos pueden estar predispuestos a la transformación oncogénica, por lo tanto, la intervención y tratamiento oportuno son cruciales, sin embargo, aunque estas lesiones sean más frecuentes durante el embarazo, el tratamiento en esta población vulnerable es limitado y se restringe en algunos casos. A pesar de que se han desarrollado nuevas vacunas contra el VPH y están en proceso de implementación, las verrugas genitales siguen siendo un problema muy frecuente en la práctica clínica.⁸

Esta investigación plantea describir la siguiente pregunta de investigación ¿Como es la infección y tratamiento del Virus del Papiloma Humano en gestantes?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

3.1.1 Describir la infección y tratamiento del Virus del Papiloma Humano en gestantes.

3.2 Objetivos específicos:

3.2.1 Establecer características epidemiológicas y gineco-obstétricas de las gestantes con infección por el Virus del Papiloma Humano.

3.2.2 Reconocer las principales complicaciones de la infección por el Virus del Papiloma Humano en gestantes.

3.2.3 Describir la vía de terminación del embarazo y su relación con la transmisión materno fetal del Virus del Papiloma Humano.

3.2.4 Describir el manejo terapéutico de la papilomatosis vulvar en gestantes.

4. MÉTODOS Y TÉCNICAS

4.1 Operacionalización de los constructos claves

- **Infección por Virus del Papiloma Humano (VPH):** Esta investigación utilizará la definición de infección por VPH del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) como; Infección de Transmisión Sexual (ITS) más común, que la mayoría de casos desaparece por sí solo y no suele causar problemas de salud, pero cuando no desaparece, puede ser causa de verrugas genitales o Cáncer Cérvico Uterino.⁹
- **Gestantes:** Según la Real Academia Española (RAE), gestante, es una expresión utilizada como sustantivo femenino, para una mujer que está embarazada. Proveniente del término *gestary -nte*.¹⁰ El término embarazo, es el periodo que transcurre entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el parto, durante este período el óvulo fecundado se desarrolla en el útero. Este dura aproximadamente 288 días.¹¹ Con fines de esta investigación el término definirá a una mujer que lleve en el útero un embrión fecundado o un feto.
- **Características epidemiológicas** Haciendo uso de la definición dada por Ibañez, operacionalizaremos característica epidemiológica como “aquellos rasgos, cualidades, propiedades de la persona que, por tener alguna relación con una enfermedad, tienen interés epidemiológico ya que individuos con ciertas características pueden tener mayor o menor probabilidad de padecer una enfermedad”,¹² y las variables serán: edad, estado civil, escolaridad, ocupación, ingesta de bebidas alcohólicas y tabaquismo.
- **Características gineco-obstétricas:** Operacionalizaremos características gineco-obstétricas como los aspectos propios de las condiciones de vida de las gestantes. Definidas como, Inicio de Vida Sexual (IVS), número de parejas sexuales, y paridad.¹³
- **Complicaciones en gestantes:** Son los resultados adversos que pueden ocurrir en el transcurso del embarazo. En esta monografía se considerarán RPMO, aborto espontáneo, parto pre termino, RCIU, y Cáncer Cérvico Uterino.¹⁴
- **Transmisión materno fetal:** La transmisión materno fetal se refiere al intercambio de sustancias entre la sangre materna y la sangre fetal en la placenta mediante la circulación placentaria. Dicha transmisión puede ocasionar enfermedades infecciosas

por medio de patógenos que cruzan la barrera placentaria, ocasionado la continuidad de la infección, de una generación a otra. Incluye transmisión en el útero o intraparto por exposición a sangre y secreciones, y exposición posparto a través de la lactancia.¹⁵

- **Vía de terminación del embarazo:** La vía de terminación del embarazo se refiere a la ubicación anatómica por donde se expulsa el feto y la placenta, finalizando el período de gestación, bajo el cuidado de un obstetra o un asistente sanitario. Para los fines de esta investigación, se considerarán como vías de terminación del embarazo la vía vaginal y la vía abdominal (cesárea).¹⁶
- **Manejo terapéutico:** Es el conjunto de prácticas y conocimientos encaminados al tratamiento de dolencias. Del latín tardío *therapeutica* “tratados de medicina”. Por lo que esta investigación, haciendo uso de esta definición, tomará en cuenta al manejo terapéutico como: el conjunto de medios (farmacológicos o quirúrgicos) que tenga como propósito la curación de los síntomas o enfermedad.¹⁰
- **Papilomatosis vulvar:** Lesiones proliferativas benignas en región vulvar, generalmente múltiples, de color rosado o blanco-grisáceo, pigmentadas, en cuya superficie se aprecian proyecciones filiformes, principalmente provocadas por los serotipos de VPH 6 y 11.¹⁷

4.2 Criterios de elegibilidad

Tabla 4.1: Tipos de estudios utilizados por capítulo

Objetivos	Fuentes de Información
Características epidemiológicas y gineco- obstétricas de las gestantes con infección por el Virus del Papiloma Humano	Metaanálisis, Revisión Sistemática, Casos y controles, Artículos de Revisión, Cohortes, Series de Casos
Principales complicaciones de la infección del Virus del Papiloma Humano en gestantes	Metaanálisis, Revisión Sistemática, Casos y controles, Artículos de Revisión, Cohortes, Series de Casos
Vía de terminación del embarazo y su relación con la transmisión materno fetal del Virus del Papiloma Humano	Metaanálisis, Revisión Sistemática, Artículos de Revisión, Cohortes, Series de Casos
Manejo terapéutico en gestantes con Papilomatosis vulvar	Protocolos de manejo y tratamiento

Fuente: Elaboración propia 2020.

El estudio comprende una monografía de compilación de diseño exploratorio. El material utilizado fue seleccionado conforme a los siguientes criterios de inclusión: artículos de publicación que incluyen un periodo de tiempo de 20 años, priorizando estudios recientes, comprendidos en un periodo de tiempo de 10 años, sin embargo se tomó en cuenta toda información considerada esencial y relevante, sin importar el año de publicación; los idiomas de la búsqueda comprendieron español, inglés y portugués; los tipos de estudio utilizados son seleccionados en base a la metodología PICO (población, intervención, comparadores y resultados), siendo estos los siguientes:

Población: Se incluyeron estudios de investigación con mujeres embarazadas y no embarazadas mayores de 15 años y población pediátrica de los continentes americanos, Europeos, Asiáticos y Africanos.

Intervención/ Exposición: Mujeres embarazadas a quienes se les realizó prueba de VPH con resultados positivos o negativos, además de estudios que contaron con la participación de pacientes pediátricos, con o sin infección por VPH. El diagnóstico fue basado en la recolección de muestras cervicales, sanguíneas, líquido amniótico, placenta, cordón umbilical y mucosa oral. Su procesamiento fue por medio de la Reacción en Cadena

de la Polimerasa (PCR), citología exfoliativa e Hibridación in situ (ISH). Los factores de riesgo analizados fueron el inicio de vida sexual temprana, primera gesta y bajo nivel socioeconómico.

Comparación: Las poblaciones de estudio incluyen gestantes infectadas, con grupos control de gestantes sin infección por VPH, además de mujeres no embarazadas con diagnóstico de infección por VPH.

Resultados (Outcomes): Se incluyeron resultados de interés clínico, sociodemográfico, complicaciones y tratamientos efectivos asociados al problema de interés.

4.3 Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda relevante de información en bases de datos electrónicas se utilizaron tres estrategias; la primera estrategia fue la búsqueda de información en Hinari, MEDLINE, PubMed, utilizando Medical Subject Headings (MeSH) y palabras de texto libre combinando términos utilizando operadores lógicos. La segunda estrategia de búsqueda fue orientada a la literatura gris (tesis de pre y post grado, informes de investigación, y traducciones científicas) para lo cual se utilizaron los Descriptores en Ciencias de Salud (DeCS) haciendo uso del motor de búsqueda Google Académico. La última estrategia fue incluir búsquedas físicas, acudiendo a bibliotecas universitarias nacionales, así como entrevistas a expertos calificados en el tema.

CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y GINECO-OBSTÉTRICAS DE LAS GESTANTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

SUMARIO

- Prevalencia de infección por VPH
- Prevalencia de infección por VPH en gestantes
- Características epidemiológicas
- Características gineco-obstétricas

La infección por VPH juega un papel clave en el desarrollo de muchas patologías que implican complicaciones no solo al portador, sino que también puede ser causa de dificultades para el recién nacido, en el caso de las gestantes. A pesar de que la mayoría de las infecciones por VPH no provocan síntomas, la infección genital por VPH persistente puede conllevar el riesgo de cáncer. Por estas razones es importante conocer y establecer cuál es el perfil y las características de una gestante portadora de este virus.²¹

5.1 Prevalencia de infección por VPH

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el agente causal más común de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), que llega a afectar a millones de personas alrededor de todo el mundo. Se estima que la posibilidad de adquirir una infección por VPH genital durante el transcurso de la vida, en hombres y mujeres, es de más del 80 % a la edad de 45 años. La mayor tasa de incidencia y prevalencia, ocurre en adultos jóvenes luego del inicio de actividad sexual.^{4,6}

Bruni et al, en su metaanálisis multipaís donde evaluaron 1500 artículos, e incluyeron a un total de 1 016 716 mujeres, indican que la prevalencia global estimada de VPH es de 11.7 % con un Intervalo de Confianza (IC) del 95 %, 11.6 - 11.7 %. Un total de 194 estudios, publicados entre 1995 y 2009, fueron incluidos en los análisis finales del artículo, es importante resaltar que los hallazgos citológicos que presentaron las participantes fueron normales, para así lograr obtener una mejor estimación de la prevalencia comparable entre los estudios. De igual forma los criterios de inclusión comprendieron el uso de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) o Técnicas híbridas de captura 2 (HC2) para la detección

del VPH, la inclusión de 90 mujeres con hallazgos citológicos normales y una descripción metodológica detallada de las técnicas de muestreo cervical, celular medio de transporte, y los diferentes ensayos de ADN de PCR HPV y técnicas de genotipado del VPH utilizadas. También indican que las regiones geográficas en donde se encuentra una mayor prevalencia son: África subsahariana (24.0 %), Europa del Este (21.4 %) y América Latina (16.1 %).¹⁸

Existen más de 100 serotipos del VPH que pueden infectar el epitelio celular de diferentes órganos. Los tipos de VPH específicos para infecciones del tracto genital se clasifican según su potencial oncogénico en tres extensas categorías: VPH de Alto Riesgo (VPH-AR) (16, 18, 45 y 56), riesgo intermedio (21, 33, 35, 51 y 52) y de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43 y 44).^{13, 19}

Aunque la mayoría de las mujeres jóvenes son asintomáticas, poseen un riesgo máximo de infección por VPH debido a que, en este periodo de edad, las mujeres son más activas sexualmente. Además, es importante mencionar que, en los países en vías de desarrollo, la mayor parte de mujeres gestantes son jóvenes.¹⁹

Hernández Girón et al, mencionan que existen ciertas características que se asocian a la infección por VPH en mujeres, las cuales pueden llegar a ser predictores importantes en la infección por este virus, estas son: la edad, raza no blanca, alto consumo de bebidas alcohólicas y tabaco, uso de anticonceptivos orales, inicio temprano de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, trauma cervical durante el parto, factores genéticos y ciertos factores hormonales endógenos asociados al embarazo.²⁰ Por otra parte, Liang et al, señalan que, según estudios epidemiológicos, la tasa de prevalencia más altas de infección por VPH-AR puede estar relacionada directamente con la edad del primer encuentro sexual, el número de parejas sexuales y comportamiento sexual de la pareja, partos múltiples, uso prolongado de anticonceptivos orales, y algunos otros factores que siguen siendo controversiales como lo es el consumo de bebidas alcohólicas y el humo de tabaco, además de ciertos aspectos socioeconómicos como la educación, la ocupación y los ingresos del hogar.²¹

5.2 Prevalencia de infección por VPH en gestantes

Se sospecha que el desarrollo y/o progresión de la infección por VPH aumenta frecuentemente durante el embarazo, y que su incidencia aumenta conforme transcurre el periodo de gestación, atribuible a la inmunosupresión fisiológica que ocurre durante el embarazo, lo que conlleva a contraer y desarrollar la infección. Durante una evaluación de

series de estudios sobre el riesgo de infecciones por VPH publicado en el año 2014, los autores mencionan que se ha demostrado que el embarazo es un estado de inmunosupresión leve por causa de la disminución de las células asesinas naturales o a la baja respuesta mediada por células T. Otros estudios revelan que el entorno hormonal modificado durante el embarazo y la respuesta inmune de este, favorecen la presencia y persistencia de la infección por VPH.^{4, 13, 19, 22, 23}

Un artículo publicado por la revista de Salud Pública de México, en el año 2005, informa que estudios recientes indican que la prevalencia de infección por VPH en mujeres embarazadas va desde 5 hasta 80 %.²⁰ Otros autores mencionan que la tasa de prevalencia de infecciones por VPH en las mujeres gestantes varía desde 5.5 a 65 %.^{19, 24}

Durante abril y agosto del año 2000 Hernández et al, llevaron a cabo un estudio transversal con una muestra de 274 gestantes que acudieron a consulta en el Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) en Cuernavaca, Morelos. Las participantes proporcionaron una muestra de células de exudado cervical y vaginal que ellas mismas tomaron luego de que personal de enfermería explicara el procedimiento de auto toma a las participantes, se identificaron 102 gestantes positivas para VPH-AR y 173 negativas, lo que resultó en una prevalencia de infección por VPH en gestantes de 37.2 %, sin embargo, considerando que la prevalencia puede variar de acuerdo con la edad y el tiempo de gestación, durante este estudio no se observó un patrón claro.²⁰

Con el fin de evaluar la prevalencia del VPH en la población gestante de Japón, se realizó durante octubre de 2000 y febrero de 2001, un estudio prospectivo con 1183 mujeres embarazadas a quienes un obstetra les tomó una muestra para el análisis de ADN del VPH con la utilización de un dispositivo de muestreo de células del cuello uterino, se detectaron un total de 148 casos positivos a VPH, lo que indicó una prevalencia de 12.5 %, una cifra relativamente confiable en cuanto a la prevalencia del VPH en la población embarazada en Japón. Sin embargo, no se difirió significativamente entre los trimestres de gestación durante el estudio, lo cual es inconsistente, debido a que otros estudios demuestran una mayor prevalencia de VPH en embarazadas avanzadas.²⁵

En Brasil, Salcedo et al, realizó un estudio prospectivo con 91 mujeres embarazadas y 92 mujeres no embarazadas durante septiembre de 2008 hasta octubre de 2009, las participantes fueron sometidas a un examen clínico de cuello uterino, muestreo citológico, colposcópico y muestreo cervical para detección de VPH (Odds Ratio (OR); IC de 95 %). Los

resultados del estudio mostraron que el grupo de mujeres embarazadas presentó una mayor tasa de muestras cervicales positivas para VPH en comparación con las no embarazadas, 23/91 (25.3 %) y 12/92 (13 %) respectivamente ($p=0.025$). Los grupos estudiados fueron homogéneos en términos de edad y las características de la infección por VPH observadas por los autores fueron consistentes con las de otras investigaciones, sin embargo, los investigadores indican que la presencia estimada de ADN del VPH en mujeres embarazadas reportada por diferentes autores varía ampliamente.²²

En Beijing, China, Liang et al, describe la participación de 1684 mujeres embarazadas en un estudio de casos y controles, atendidas en dos de las principales clínicas de control prenatal de la ciudad que fueron evaluadas entre enero del 2012 y junio de 2014 para determinar la presencia de ADN de VPH cervical. Un total de 68 mujeres embarazadas fueron diagnosticadas portadoras de VPH, resultando así una prevalencia del 4 %, dos de las participantes fueron excluidas del estudio debido a la falta de fecha de nacimiento, por lo que un total de 66 mujeres embarazadas fueron identificadas como grupo de casos (VPH positivo) y 132 embarazadas de la misma edad fueron seleccionadas como el grupo control (VPH negativo).²¹ Por otro lado en un estudio descriptivo realizado en mujeres embarazadas con edades entre 20 y 35 años, que consultaron al Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en Quito, durante los meses de septiembre a diciembre de 2014, conformado por una muestra total de 100 embarazadas asintomáticas, se diagnosticaron 49 gestantes positivas para VPH, lo que indicó una prevalencia de infección del 49 %.⁴

En una investigación realizada en Ogbomoso, en el estado de Oyo, localizado en sur de Nigeria, durante diciembre de 2014 y septiembre de 2015, los investigadores determinaron la prevalencia de anticuerpos IgM contra el VPH, en una muestra de 93 mujeres embarazadas que asistieron a la clínica prenatal del hospital de enseñanza de la Universidad de Bowen, del total de participante, 5 mujeres presentaron anticuerpos IgM contra el VPH en las muestras de sangre tomadas por los investigadores, lo cual resultó en una seroprevalencia general del VPH de 5.38 % (5/93), sin embargo los investigadores concluyen necesario realizar un estudio de base poblacional para la detección de posibles factores de riesgo asociados a la adquisición de infección por VPH.²⁴

Por último, una investigación prospectiva llevada a cabo en un Hospital Universitario en Manipal, India, durante noviembre de 2015 a junio de 2016, describe que la prevalencia de infección por VPH durante el embarazo fue de 39.4 % (41/104). Fueron incluidas en la población aleatoria, mujeres gestantes con embarazo único y se excluyeron a aquellas

mujeres que habían sido diagnosticadas previamente con infección por VPH o que presentaba una citología cervical anormal en la prueba de Papanicolaou. Sumado a esto, los autores demuestran que todas las mujeres embarazadas con infección por VPH eran portadoras de uno o más VPH-AR, además de esto, las participantes presentaron una superposición de virus con riesgo intermedio y bajo riesgo en 43 % y 7.3 % respectivamente, los serotipos más frecuentemente hallados fueron 45 (60 %), 18 (48.8 %) y 16 (43.9 %). Este fue el primer estudio prospectivo del subcontinente índico, que analiza la prevalencia del VPH en la población embarazada del país. Otra novedad del estudio, fue la técnica con la que tomaron la muestra, debido a que fue recolectada de los condones que se usaron para cubrir la sonda ultrasonográfica. Por último, el tamaño pequeño de la población de estudio es un factor limitante importante, además de que solo se realizó una sola prueba en el primer trimestre.¹⁹

Martínez et al, expone que el embarazo se asocia con un mayor riesgo de infección por múltiples serotipos de VPH que por un solo serotipo (OR= 2.75, IC= 95 %, 1.15-6.59). En el estudio se examinaron muestras de 31 mujeres embarazadas y 62 mujeres no embarazadas entre los meses de enero y noviembre de 2015 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Los resultados muestran que, de las 31 mujeres embarazadas, 11 (35 %) eran VPH positivas y de estas, 8 (73 %) estaban infectadas por múltiples serotipos.²⁶

Como se observa en lo antes expuesto, no existe un consenso universal de la prevalencia de infección por VPH en gestantes, sino que esta cifra varía drásticamente según los distintos estudios y regiones estudiadas, por lo que las características sociodemográficas pueden tener gran influencia en ello.

5.3 Características epidemiológicas

5.3.1 Edad

En un artículo publicado en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, Goyes et al, describen que la mayor prevalencia de infección por VPH-AR en mujeres embarazadas, durante la realización de un estudio descriptivo observacional de corte transversal en gestantes con edades entre 20 y 35 años , se halló en mujeres entre las edades de 20 a 26 años (n=15, 53.60 %), lo cual coincide con la edad de mayor riesgo de infección reportada por Morrison y colaboradores (20 a 24 años, Razón de Momios RM=1.6; IC=95 %, 0.7-3.6).⁴ Por otra parte, Pandey et al, en su estudio prospectivo tipo cohorte, en el cual establecen por medio de la recolección de muestras

citologías vaginales tomadas del condón utilizado para cubrir la sonda de ecografía, describen que la edad en años más prevalente en mujeres embarazadas con infección por VPH es de 28.1 ± 4.6 versus la edad en años de mujeres no embarazadas de 27.3 ± 3.6 ($p=0.708$), mostrando una diferencia de expuesto anteriormente por Goyes.¹⁹ No obstante, es importante mencionar que los factores que afectan la infección por VPH en las mujeres embarazadas varían según el entorno sociocultural de la población.

Liang et al, muestra en su investigación, que la edad media de las mujeres embarazadas positivas para VPH fue de 28.15 ± 4.38 años de edad, sin embargo no hubo diferencia estadística de edades ($p= 0.977$) entre los casos de VPH y los grupos controles (28.17 ± 4.33 años de edad).²¹ La prevalencia encontrada en ambos estudios llevados a cabo en el continente Asiático parecen coincidir en cuanto a la edad establecida por las mujeres embarazadas que presentan infección por VPH a diferencia de los expuesto por Goyes en su investigación, la cual se llevó a cabo en una población diferente. Por último, Hernández et al, llevaron a cabo un estudio transversal en una muestra de 274 mujeres embarazadas durante abril y agosto del año 2000, en donde se incluyó a embarazadas de entre 15 y 39 años de edad que no presentaban complicaciones médicas ni obstétricas, muestran que por grupos de edad (quinquenio), observaron mayor prevalencia de VPH en las participantes de entre 20 a 24 años de edad, sin embargo el grupo de 30 a 34 años de edad presentaba una prevalencia similar, lo cual no demostró una tendencia clara en el estudio.²⁰ A pesar de haberse considerado un tamaño de muestra mínimo para el estudio, Hernández et al, no lograron establecer una asociación estadísticamente significativa entre los grupos de edades.

5.3.2 Estado civil

Goyes et al en su artículo publicado en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas en Quito, Ecuador determina que de 28 mujeres embarazadas positivas a VPH, 15 (53.6 %) convivían en unión libre con su pareja, y 8 (28.6 %) eran solteras.⁴ Liang et al, muestra que de las mujeres embarazadas que habían sido diagnosticadas con VPH en su investigación ($n=66$) el 97 % ($n=64$) contaba con un estado civil de casadas y solo el 3 % ($n=2$) eran solteras, sin embargo, no hubo diferencia significativa ($p= 0.475$) con respecto al grupo control de mujeres embarazadas con diagnóstico negativo de infección por VPH según su investigación (98.5 % casadas y 1.5 % solteras).²¹ Igualmente en un estudio realizado en España, el cual determinó algunas características sociodemográficas en 143 mujeres embarazadas portadoras de VPH, expone que 69.20 % (99) eran casadas, 25.9 % (37) se

encontraban cohabitando con su pareja en el momento del estudio, 3.5 % (5) eran solteras y 1.4 % (2) se encontraban separada, a pesar de ello no se pudo establecer asociación entre el estado civil y la infección por VPH en mujeres embarazadas.²⁷ Por último, Schmeink et al, en su estudio prospectivo de cohorte emparejado, determinó que de 51 mujeres embarazadas con diagnóstico de infección VPH, 45 % estaban casadas, 51 % vivían junto a su pareja, 2 % eran parejas que vivían separadas y 2 % eran solteras, sin embargo, esta última investigación difiere de las anteriores, debido a que el método de recolección de muestra utilizado fue tomado por las mismas participantes.²³

Según los artículos mencionados, la infección por VPH se encuentra presente en mayor cantidad en mujeres gestantes que se encuentran casadas, sin embargo, no se puede establecer aún una clara relación entre el estado civil y la infección por VPH en mujeres gestantes, debido a que todos los estudios presentan una clasificación diferente del estado civil.

5.3.3 Ocupación

Según la investigación realizada por Goyes et al, respecto a las gestantes VPH-AR positivo, las amas de casa predominan con un 67.9 % (n=19), las que refirieron continuar estudiando 21.4 % (n=6) y las que desempeñaron alguna otra actividad ocupacional corresponden al 10.7 % (n=3).⁴ De la misma forma, Liang et al, determinó que, de 66 casos de mujeres embarazadas con diagnóstico de infección por VPH, 28 (42.4 %) correspondían a amas de casa, 15 (22.7 %), laboraban en actividades manuales, 16 (24.2 %) realizaban otro tipo de trabajo y solo 7 (10.6 %) trabajaban en una oficina.²¹ Por otro lado Elukunbi et al, muestra en su investigación que las mujeres embarazadas que trabajaban como funcionarios públicos revelaron mayor riesgo de infección por VPH en comparación con las mujeres que laboraban en el ámbito artesanal o comercial, esto lo atribuyó a las diferencias geográficas, la religión y estado socioeconómico de las participantes.²⁴

5.3.4 Escolaridad

Como lo indica Goyes et al, el nivel educativo más predominante entre las gestantes con infección por VPH-AR en su investigación, fue el nivel educativo medio (n=20, 71.4 %), a diferencia de los niveles de educación básica y de tercer nivel, lo cuales presentaron una prevalencia de 7.1 % (n=2) y 21.4 % (n=3) respectivamente.⁴ Por el contrario, Hernández et al muestra que las mujeres que estudiaron hasta el nivel de primaria tuvieron un 68 % más riesgo de infección por VPH comparado con las que estudiaron 13 años o más.²⁰ Sin

embargo Liang et al, demostró en su estudio que las mujeres embarazadas que contaban con un nivel educativo de más de 12 años presentaron un riesgo levemente mayor (n=28/66, 42.4 %) en comparación a las mujeres embarazadas que contaban con un nivel de educación entre 9 a 12 años (n=27/66, 40.9 %).²¹ Al igual que al anterior, Elukunbi et al, describe que las mujeres embarazadas con nivel de educación secundaria tuvieron una mayor prevalencia de VPH en comparación con aquellas mujeres con educación terciaria.²⁴ Por último un estudio realizado entre mayo y noviembre del año 2004, en Uganda, determinó que de una muestra de 987 mujeres embarazadas positivas a VPH, aquellas que contaban con una educación primaria tuvieron una mayor tasa de prevalencia (63.1 %) en comparación a las mujeres con nivel educativo secundario o universitario.²⁸

5.3.5 Ingesta de bebida alcohólica

Liang et al, en su investigación describe que las mujeres gestantes positivas a VPH eran más propensas a ser consumidoras de alcohol durante el embarazo, lo que afirma que las gestantes que consumen alcohol durante el embarazo son 3.5 veces más propensas a contraer infecciones por VPH en comparación a las gestantes que nunca han ingerido alcohol. La toma de este tipo de bebidas durante el embarazo conlleva a una mayor susceptibilidad de diversas enfermedades infecciosas, las cuales pueden predisponer a una inmunodeficiencia, debido a su potente función como modulador inmune.²¹

5.3.6 Tabaquismo

En su estudio Hernández et al, sugieren que la historia de tabaquismo durante el embarazo se asocia al riesgo de infección por VPH, debido a que, en su estudio, la variable tabaquismo actual mostró asociación positiva, aunque marginalmente significativas (RM=1.6; IC=95 %).²⁰

5.4 Características gineco-obstétricas

5.4.1 Inicio de Vida Sexual (IVS)

Goyes et al, en su artículo prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) en embarazadas, dan a conocer la edad de IVS y su relación con la infección por VPH. Los autores conformaron tres grupos, 5 pacientes (17.99 %) comprendieron el primer grupo, el cual presentó un inicio de vida sexual antes de los 15 años, 17 pacientes (60.70 %), refirieron haber iniciado su vida sexual entre los 15 a 20 años de edad y por último 6 pacientes (21.40 %) refirieron haber iniciado su vida sexual después

de los 20 años de edad.⁴ Así mismo, Castellsagué et al, en su artículo publicado en 2009, en donde se diagnosticó un total de 66 mujeres embarazadas con VPH, describe que una edad temprana de IVS es un determinante fuertemente relacionado con detección de ADN de VPH durante el embarazo, en su estudio, describe que 27 pacientes iniciaron su vida sexual a los 17 años o antes, que presentaron una mayor probabilidad de infección por VPH con una tasa de 64.3 %.²⁷ Evidentemente el inicio precoz de relaciones sexuales, asociado a conductas de riesgo, incrementa la aparición de la infección por VPH en mujeres gestantes, ya que ambas investigaciones demostraron una mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres que iniciaron a menor edad la actividad sexual.

5.4.2 Número de parejas sexuales

Goyes et al, describe que las pacientes que refirieron tres o más parejas sexuales, contaron con una tasa mayor de prevalencia de VPH-AR con un 64.3 % a diferencia de aquellas pacientes que informaron dos o menos parejas sexuales quienes presentaron una prevalencia de 35.7 %.⁴ Así mismo, un estudio realizado en IMSS en Cuernavaca, Morelos, asegura que las mujeres que refirieron tres o más parejas sexuales, tuvieron dos veces más probabilidades de infección por VPH.²⁰ Las múltiples parejas sexuales, son un factor de riesgo bien conocido a la infección por VPH en la población en general y en las mujeres gestantes.

5.4.3 Paridad

Goyes et al, determinó que las pacientes primigestas contaron con una mayor tasa de probabilidad de infección por VPH-AR, con un total de 13 pacientes de 28 (46.6%).⁴ Pandey et al, por su parte, muestran resultados de comparación entre mujeres embarazadas con VPH positivo versus mujeres con VPH negativo, por lo que determinaron que el número medio de embarazos en el primer grupo fue de 1.7 ± 1 y del segundo grupo fue de $1,7 \pm 0.9$, el cual no mostró diferencia significativa ($p=0.046$).¹⁹ Igualmente, Hernández et al, menciona que la media de embarazos previos en la población de mujeres embarazadas con VPH fue de 39 % (108) de las mujeres refirieron que ese era su primer embarazo, 38 % (105) se encontraban esperando el segundo hijo y 23 % (64) habían tenido tres o más hijos. Tomando en cuenta el porcentaje de infección por VPH, observaron que las mujeres primigestas presentaron la mayor tasa de prevalencia con un 44.12 % a diferencia de las mujeres que ya contaban con dos, tres o más gestas.²⁰

En resumen, cada uno de estos datos sugieren que las gestantes poseen ciertas características que pueden ser asociadas a la infección por VPH, como antes mencionado muchos investigadores han postulado que los cambios fisiológicos asociados al embarazo predisponen a un incremento del riesgo de infección por VPH, sin embargo es esta revisión podemos observar que existe un patrón claro en cuestión a la edad más joven, una escolaridad baja, e IVS temprano. Conociendo cuales son las características presentes en las gestantes con infección por VPH a continuación se describirán las complicaciones mayormente asociadas a esta patología.

CAPÍTULO 2. PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN GESTANTES

SUMARIO

- VPH como agente causal de aborto espontáneo y parto pretérmino
- Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y el Bajo Peso al Nacer (BPN) en gestantes con VPH
- Ruptura Prematura de Membranas Ovulares (RPMO) en gestantes con VPH
- Cáncer Cérvico Uterino (CCU) en el embarazo
- VPH y su asociación con otras infecciones vaginales
- Papilomatosis laríngea

Las infecciones de transmisión sexual y los cambios que se dan en el microbiota vaginal de la mujer durante el embarazo han tenido más atención durante los últimos años, debido a su asociación a los resultados adversos en un embarazo.⁶

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) posee algunas particularidades, como el prolongado periodo de latencia, detectabilidad episódica y localización genital e intrauterina. El VPH ha sido localizado en líquido amniótico, en células trofoblásticas placentarias y en sangre del cordón umbilical. En diversas ocasiones la infección intrauterina no necesariamente coincide con la infección cervical, además de que la infección genital por VPH puede tener una latencia clínica a largo plazo. El aumento de las hormonas esteroideas durante el embarazo podría modificar el sistema inmune y colaborar a la incapacidad para eliminar infecciones, incluido el VPH, lo que refleja la persistencia viral, debido a esto se han realizado múltiples estudios in vitro en animales los cuales sugieren que el VPH podría completar un ciclo de replicación en trofoblastos y así causar inhibición en la formación de blastocitos, fracaso de la implantación o una implantación no óptima, causando apoptosis en el embrión además de los efectos adversos que sufre la placenta, teniendo así como consecuencia múltiples complicaciones fetales como el aborto espontáneo, el parto prematuro, trastornos hipertensión inducidos por el embarazo, sin embargo, dichos resultados no se han podido confirmar del todo en estudios observacionales con humanos.^{6, 14, 29}

6.1 VPH como agente causal de aborto espontáneo y parto pretérmino

El aborto espontáneo es uno de los resultados adversos más comunes durante el embarazo ya que ocurre en el 30 % de ellos, al igual que el parto prematuro espontáneo que es otra complicación frecuente que se observa entre el 5 al 13 % de los embarazos.³⁰

Alrededor del 90 % de todas las infecciones por VPH se pueden eliminar en menos de 2 años por mecanismos desconocidos. En el embarazo la situación cambia debido al estado leve de inmunosupresión y la disminución de células natural killer el cual predispone a las gestantes a la infección, esto asociado al cambio hormonal, influye en el aumento de la replicación del virus VPH, el cual se ha encontrado ADN en placenta, líquido amniótico, sangre del cordón umbilical y membranas fetales por lo cual se ha asociado el Virus del Papiloma Humano como agente involucrado en aborto espontáneo, parto prematuro y anomalías placentarias.^{30,31}

Entre marzo 2014 y abril 2016 Ambuhl et al, en los hospitales North Denmark Regional Hospital, Aarhus University Hospital y University Aalborg Hospital, realizaron un estudio de casos y controles prospectivo seleccionando cuatro grupos de mujeres que se presentaron un aborto espontáneo entre las semanas 8 y 22 de gestación, un parto prematuro espontáneo antes 37 semanas, un aborto electivo entre las semanas 8 y 22 de gestación y un parto a término ≥ 37 semanas de gestación, tomando como muestra a 103 embarazos a término, 68 partos prematuros, 54 abortos electivos y 46 abortos espontáneos. En la investigación se tomó una muestra placentaria a la cual se le realizó PCR. Según los resultados, fueron VPH positivos 8.8 % de partos pretérmino, comparado con 8.7 % en partos a término, las placentas de abortos espontáneos fueron VPH positivas en 10.9 %, en contraste con 20.4 % en abortos electivos; por lo cual señalan que la infección placentaria por VPH no desempeñó un papel importante en la etiología del resultado adverso del embarazo en la población de estudio. Además, indican que el ADN del VPH puede encontrarse en las células placentarias, incluyendo trofoblastos, células de la mesénquima de las vellosidades placentarias, y partes del endometrio envolvente. Con la existencia de infección por VPH en el tejido placentario, existe la posibilidad de la transferencia transplacentaria al neonato, la cual enfatiza la necesidad de tener en cuenta las consecuencias de esta exposición. Es importante mencionar que las gestantes menores de 18 años, con embarazos multi fetales, anomalías cromosómicas, preeclampsia, síndrome de HELLP y diabetes gestacional, fueron excluidas del estudio.³⁰

Ambuhl et al, en una revisión sistemática, realizada con literatura publicada entre enero de 1995 y octubre del 2014, tomó como criterios de inclusión estudios en mujeres embarazadas sanas y mujeres con un aborto espontáneo, o parto pretérmino espontáneo, con prueba de VPH vinculable, basado en análisis cuantitativos de 45 estudios heterogéneos con 14 470 de población, determinaron que la prevalencia del VPH es mayor en embarazos con efectos adversos, como aborto espontáneo y parto pretérmino ($p < 0.0001$) en comparación con las mujeres que experimentan un normal embarazo a término tasas de detección ($p < 0.05$), por lo cual el VPH puede establecer un riesgo en el embarazo.³¹

Así mismo en un metaanálisis realizado por Xiong et al, en el año 2016, encontraron 12 estudios, incluyendo 5 cohortes, 3 estudios de casos y controles y 4 estudios transversales, con un total de 3007 participante, determinó el impacto de Infección por VPH en aborto espontáneo. Los autores confirmaron una asociación significativa entre la infección por VPH independientemente del serotipo y el aborto espontáneo (OR = 2.24, IC=95 %, 1.37–3.65). No se tomaron en cuenta artículos de revisión, editoriales e informes de casos.³²

6.2 Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) y el Bajo Peso al Nacer (BPN) en gestantes con VPH

La Restricción del Crecimiento Intrauterino se define como una tasa de crecimiento fetal que es menos de lo normal para el potencial de crecimiento del feto en específico de acuerdo a la edad gestacional, el cual predispone a una mayor morbilidad y mortalidad neonatal. La prevalencia del RCIU puede ser de 24% en países en desarrollo y se ha asociado a la infección por el Virus del Papiloma Humano.³³

La fisiopatología de la RCIU es variable y depende del momento en el embarazo en el que afecta al feto. Existen dos tipos de RCIU, el tipo 1 incluye a los fetos con déficit nutricional para su desarrollo en el primer trimestre y en la mayoría de los casos presentan un RCIU simétrico y es detectado en los primeros meses; el tipo 2 ocurre entre las semanas 27 y 30, es de causas multifactoriales y suele ser asimétrico.²⁰ El tipo 3 incluye a los fetos que experimentan efectos negativos en las últimas dos a tres semanas de vida intrauterina.³³

Ford et al, en una serie de casos retrospectiva, seleccionaron los registros de 31.827 mujeres con nacimientos vivos únicos, durante los años 2008-2012 y los relacionaron con los registros de Papanicolaou positivos maternos. La prevalencia de una prueba de Papanicolaou positiva fue mayor en madres con recién nacidos con muy bajo peso al nacer, que en aquellos recién nacidos sin dicha condición (7.6 % versus 4 %, $p < 0.001$) indicando

un riesgo 90 % mayor de tener un neonato con bajo peso al nacer en madres con una prueba de Papanicolaou positiva que aquellos con frotis negativos.²⁵ Las mujeres que tuvieron una prueba positiva fueron un 20 % más propensas a tener recién nacidos considerados pequeños para la edad gestacional (IC=95 %, 1.01–1.4) que aquellos con frotis negativos. Por lo cual, el tener una prueba de Papanicolaou positiva es un factor de riesgo significativo para el feto ya que puede llegar a presentar RCIU debido a que el ADN viral del VPH facilita la invasión temprana de la placenta.³³ Igualmente, un metaanálisis realizado por Niyibizi et al, en diciembre del año 2019, en cual se incluyeron todo tipo de estudios observacionales en inglés y francés, encontraron 38 estudios para el análisis sistemático, incluidos 7 estudios específicos de RCIU, con una población de 222 mujeres con recién nacidos RCIU, se asoció a la exposición de VPH en 66% (OR=1.17; IC=95 %, 1.01–1.37 n=7).¹⁴ Se excluyeron los estudios que asociaron el tratamiento quirúrgico cervical y resultados adversos del embarazo.

6.3 Ruptura Prematura de Membranas Ovulares (RPMO) en gestantes con VPH

La Ruptura Prematura de Membranas Ovulares en fetos pretérmino, con fuga de líquido amniótico antes del inicio de actividad uterina y edad gestacional de 37 semanas, sucede en un tercio de los partos prematuros y es causa de complicaciones en 2 al 8 % de todos los embarazos. Cuando ocurre RPMO, surgen otras afecciones que complican el embarazo, como la invasión microbiana de la cavidad amniótica o inflamación intraamniótica, la composición microbiana coriódécidual del cérvix y de la vagina, son de importancia para el desarrollo de complicaciones intra amnióticas. La infección viral cervical afecta la expresión y la función de los receptores tipo Toll y péptidos antimicrobianos, además una infección viral preexistente de la placenta podría amplificar la respuesta inflamatoria de la placenta al microorganismo local.³⁴

Se ha demostrado que las mujeres con infección cervical de VPH-AR presentan mayor incidencia de RPMO que las mujeres con infección de otros serotipos. Aunque se sabe que la RPMO es una afección multifactorial, la infección por VPH se ha asociado como un agente causal de daño de la membrana y se cree que el mecanismo responsable es la liberación de citoquinas, como las metaloproteasas que degradan el colágeno y así debilitan las membranas fetales el cual esto conduce a la ruptura prematura de membranas ya que las membranas fetales recubren el cuello uterino, donde el VPH es más fácil de contraerse y además es el sitio más probable para la ruptura de membrana, esta proximidad puede permitir que la infección contribuya a la RPMO, diversos estudios han demostrado que

existe un aumento de la incidencia de infección por VPH en mujeres con otras infecciones genitales, y estos han sido implicados como un factor etiológico importante en la patogénesis de la RPMO.³⁵

Pandey et al, en un cohorte prospectivo realizado en el Hospital Universitario de Manipal, India, con período de 20 meses, el cual inició en el año 2015 e incluyó una población obstétrica aleatoria que se presentó durante el primer trimestre de un embarazo único. Las gestantes que fueron diagnosticadas previamente con infección por VPH o con citologías cervicales anormales fueron excluidas. Con una muestra de 104 pacientes, se les realizó PCR al ADN extraído del condón con el cual hicieron el primer ultrasonido transvaginal, 39.4 % fueron positivas para VPH. En este estudio se demostró que existe prevalencia de infección genital por VPH durante el embarazo en un 40% y esto se asoció con una mayor incidencia de RPMO que mostró un mayor porcentaje en el grupo de estudio positivo con un 14.6 % y en el grupo negativo 3.2 % ($p=0.026$).¹⁹

En un metaanálisis realizado por Niyibiziy et al, se incluyeron 8 estudios específicos de RPMO, con lo cual concluyeron que la exposición al VPH se asoció significativamente con RPMO (OR= 1.42; IC 95 %, 1.08–1.86).¹⁴

6.4 Cáncer Cérvico Uterino (CCU) en el embarazo

Un tercio de todos los carcinomas cervicales ocurren durante la edad reproductiva y este tipo de neoplasia es la segunda mayor causa de mortalidad debida al cáncer, solo precedido por el cáncer de mama. El CCU diagnosticado durante el embarazo se define como un tumor diagnosticado en el transcurso de la gestación o durante el posparto inmediato. Es la segunda neoplasia más diagnosticada durante embarazo o posparto y ocurre en aproximadamente 0.004 al 0.1 % de embarazadas y posparto.³⁶⁻³⁸

Actualmente el CCU durante el embarazo ha aumentado de incidencia en 5 de cada 10 000 embarazos en donde se descubre un carcinoma invasivo. Aunque el cáncer más incidente durante el embarazo es el carcinoma in situ, el cual es tres veces más frecuente que el cáncer invasivo. Sin embargo, existe poca información sobre los efectos adversos que puede causar el cáncer durante el embarazo o el impacto que tendrá sobre este.^{36, 37, 39}

Se propone que el estado hiperestrogénico que presenta la gestante asociado a la disminución en la respuesta inmunológica humoral durante el embarazo aumentan la

actividad del VPH, no obstante, el desarrollo clínico que presentan las lesiones de alto grado durante el embarazo aún no está debidamente determinado.^{39, 40}

La introducción de métodos citológicos de rutina, previo al embarazo o en el primer trimestre, son una oportunidad para el diagnóstico de CCU, ya que durante el embarazo es tres veces mayor que en pacientes no embarazadas demostrando que la visita prenatal es una excelente oportunidad para la detección.^{38, 39}

El tamizaje de lesión intraepitelial cervical durante el embarazo, mediante la citología, puede llegar a ser complicado por los cambios fisiológicos inherentes al mismo. Se estima que durante el embarazo de 0.5 a 3 % de las citologías son anormales. Cuando la citología cervical resulta anormal durante el embarazo, se calcula que de 10 a 70 % de los casos tendrán regresión, 25 a 89 % persistirán y 3 a 30 % evolucionarán a lesiones invasoras. Se cree que el alto porcentaje de regresión se debe al traumatismo cervical derivado del nacimiento o cambios isquémicos transitorios del epitelio cervical, con activación de mecanismos inflamatorios y de reparación.³⁹

Aunque los diagnósticos de CCU durante el embarazo suelen ser realizado mientras la etapa de la enfermedad es operable, algunos casos no coinciden con la madurez del feto cuando el cáncer se diagnostica durante el primer trimestre. Dependiendo del tipo de cáncer diagnosticado, es preferible la terminación de este, considerando la disposición de la madre y el tipo de cáncer. El retraso del tratamiento debe ser considerado cuando se diagnostica al final del segundo o tercer trimestre, o se puede ofrecer un parto pretérmino que posibilite la realización de quimioterapia o radioterapia, sin embargo, esta opción conlleva un alto riesgo de mortalidad y morbilidad neonatal por lo que suele ser preferible tratar el cáncer durante embarazo hasta un parto a término.^{36, 37}

6.5 VPH y su asociación con otras infecciones vaginales

La flora vaginal presenta diversos microorganismos y está en un estado de cambio constante, pero se encuentra normalmente en equilibrio fisiológico. Diversos procesos infecciosos que ocurren en la vagina tienen como resultado el desequilibrio de este ecosistema, como es el caso de las infecciones vaginales.⁴¹

Chlamydia trachomatis y *Candida sp* han sido diagnosticadas en aproximadamente 6 y 25% de los pacientes con infección por VPH, respectivamente. La frecuencia de *Chlamydia*

trachomatis parece ser mayor entre las mujeres embarazadas y no embarazadas que presentan frotis VPH positivo.⁴¹

En los años 2000 a 2001 Da Silva et al, en un estudio de casos y controles evaluaron a 26 mujeres embarazadas VPH positivo y un grupo control negativo; como criterio de inclusión se tomaron en cuenta a mujeres embarazadas de 15 a 35 años, y se realizaron recolección de secreción vaginal para detección de Candida sp. En este estudio se demostró la prevalencia de vaginosis bacteriana (53.84 %; IC=95 %, 33.35- 73.4) y Chlamydia trachomatis (34.61 %; IC=95 %, 17.23 - 55.69), los cuales fueron significativamente mayor en mujeres embarazadas con infección por VPH en comparación con mujeres embarazadas sin infección por VPH.⁴¹

6.6 Papilomatosis laríngea

La papilomatosis laríngea es una enfermedad infecciosa de la mucosa laríngea causada por el VPH, especialmente por los serotipos 6 y 11, los cuales son responsables de la mayoría de estos casos. Este virus infecta las células epiteliales y la mucosa y una vez que se pone en contacto con estas superficies, invade la célula epitelial.^{7, 42}

La papilomatosis laríngea es la neoplasia benigna de laringe más común en la infancia. Esta neoplasia es detectada en el nacimiento, pero con más frecuencia durante los primeros años de vida y se cree que el lactante es expuesto al VPH durante el parto vaginal.^{7, 43}

La presentación clínica de la enfermedad es determinada por disfonía, tos, estridor y disnea progresiva, siendo diagnosticada frecuentemente en las edades comprendidas entre 5 y 10 años de edad. Las lesiones se distinguen clínicamente como crecimientos verrugosos múltiples, friables e irregulares en la laringe, sobre todo en las cuerdas vocales verdaderas y falsas, aunque también se pueden encontrar en otras partes de la laringe del aparato digestivo superior. Se descubren lesiones traqueo esofágicas en 2 al 15 % de todos los casos.⁷

El desarrollo de la enfermedad se caracteriza por varios ciclos de crecimiento y regresión, en muchos casos se produce una remisión espontánea durante la adolescencia, en otros existe crecimiento lento de las lesiones y en pocos casos el curso de la enfermedad es grave, produciendo obstrucción de la vía aérea, que inclusive puede ameritar la realización

de traqueostomía y puede requerir múltiples intervenciones quirúrgicas en vista de la difícil erradicación y alta recurrencia.⁷

La transmisión del VPH al recién nacido puede ocurrir por diversas vías las cuales pueden ser horizontal, vertical o transplacentaria, entre las cuales aun existe controversia y se comentaran más adelante de esta investigación.

CAPÍTULO 3. TRANSMISIÓN MATERNO FETAL Y VÍA DE TERMINACIÓN DEL EMBARAZO EN GESTANTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

SUMARIO

- Mecanismos de transmisión
- Papilomatosis laríngea
- Vía de terminación de embarazo

Se ha demostrado que en el embarazo las manifestaciones clínicas de la infección causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH) son más comunes, con una incidencia que varía entre 11.6 a 51.7 % según diferentes estudios. El aumento de la frecuencia del diagnóstico de la infección por el VPH en gestantes puede ser atribuible al control prenatal, el cual brinda una oportunidad al médico de evaluar a la gestante y de encontrar lesiones no percibidas por la paciente⁴ y a los altos niveles de hormonas esteroideas atribuibles a la gestación, que pueden actuar como cofactores del VPH en la proliferación epitelial.⁴⁴

Esta estimulación hormonal igualmente influye en las lesiones tipo papilomas o condilomas, aumentando su tamaño y número, debido a la mayor vascularización del área genital de la gestante y por el estado inmunosupresor natural que ella experimenta.⁴⁵ Estas lesiones definitivamente constituyen una complicación al embarazo ya que conllevan consecuencias a la gestante y al recién nacido ya que pueden, en situaciones extremas, debido a su tamaño, causar obstrucción de la vía vaginal o hemorragias al momento del parto.⁴⁶

7.1 Mecanismos de transmisión

Los mecanismos de transmisión del VPH clásicamente pueden dividirse en sexuales y no sexuales. A propósito de esta investigación se abordarán solamente los mecanismos de transmisión inherentes al recién nacido, siendo estas: la vía horizontal, vertical y transplacentaria.^{47, 48}

7.1.1 Vía de transmisión horizontal

El mecanismo de transmisión horizontal implica la adquisición de la infección por autoinoculación, heteroinoculación o por fómites. La transmisión por medio del contacto

digital u oral puede darse entre miembros de la misma familia. La presencia de verrugas incrementa mucho el riesgo de transmisión ya que se sabe que el 65 % de las personas que entran en contacto con dicha lesión, desarrollarán la infección. Los fómites pueden ser causa la infección por medio de la exposición prolongada a la ropa de una persona portadora del virus, toallas o incluso algunos objetos, ya que el virus resiste al efecto del calor y de la desecación.^{47, 49}

Se ha reportado que el 1 % de los niños con infección por VPH son nacidos de madres sin la infección, lo que podría indicar la transmisión por vía horizontal. Esta puede darse en la infancia por varias rutas, siendo las principales sugeridas, el contacto con cuidadores que presenten lesiones en las manos, durante el cambio de pañales o intercambio de ropa⁴ y por medio de la saliva. Cabe mencionar que en la población pediátrica el virus suele persistir por más tiempo en la cavidad oral que en el área genital.^{44, 49}

Se ha detectado el virus en muestras de leche materna y calostro, sin embargo, no se ha demostrado que esta sea una vía efectiva de transmisión de la enfermedad ya que las muestras obtenidas no estaban en concordancia con el serotipo aislado en la mucosa oral de los neonatos.⁴⁹ Además no se lograron aislar serotipos de alto riesgo de VPH en la leche materna, por lo que la infección causada por VPH en mujeres gestantes no es una contraindicación a la lactancia materna.⁵⁰

7.1.2 Vía de transmisión vertical

En la década de 1950 se comprobó, por medio de la observación de niños con manifestaciones de papilomatosis laríngea, conjuntival y condilomas genitales, nacidos de madres infectadas por el VPH, que era posible la transmisión vertical.^{51, 52} Esta se da por medio del contacto al nacer, con las lesiones activas en el canal vaginal y cérvix con papilomas o condilomas^{44, 53} al igual que por la ingestión de partículas virales o células infectadas presentes en la sangre materna, líquido amniótico o secreciones vaginales infectadas.^{7, 45, 54} Se estima que hasta un tercio de los nacidos de madres infectadas adquiere la infección, aunque dicha cifra presenta una amplia variación según los diferentes estudios y criterios de inclusión.⁴⁸

Castillo et al, en una serie de casos realizada en Venezuela en el 2015, con 18 madres de niños con diagnóstico de papilomatosis laríngea, a quienes se les realizó una anamnesis buscando antecedentes de infección por VPH durante el embarazo y evaluación ginecológica por medio de citologías, indicaron haber encontrado la infección en 5 de las

madres del estudio y que la vía vaginal fue la más frecuente, habiendo sido utilizada en un 83.3 % de los casos. Cabe mencionar que las 18 mujeres incluidas en el estudio negaron el antecedente de VPH durante el embarazo por lo que no se podría precisar en qué momento las madres adquirieron la infección, además se desconocen las indicaciones obstétricas de las cesáreas realizadas.⁷

Hahn et al, realizaron un cohorte en el 2013 con 469 gestantes mayores a las 36 semanas de gestación, sin comorbilidades por antecedente o complicaciones relacionadas al embarazo, las cuales fueron incluidas en el estudio, al igual que sus recién nacidos. Se realizaron citologías cervicales y se analizaron las secreciones orales de los recién nacidos. 15.4 % de las gestantes fueron positivas para el VPH y 3.2 % de los recién nacidos fueron igualmente positivos, todos ellos nacidos de madres con la infección, por lo que se determinó una transmisión vertical en 20.8 % de los casos. La transmisión vertical fue más alta en madres que dieron a luz por la vía vaginal ($p= 0.001$), sin embargo, al determinar la transmisión vertical, este estudio no tomó en cuenta los serotipos virales del VPH.⁵⁵

La presencia de verrugas genitales aumenta el riesgo de transmisión en 231 veces al recién nacido, en comparación con los nacidos de madres sin dichas lesiones.⁵² No obstante, la exposición directa a las lesiones no es el único factor que predispone a la adquisición de la infección, sino que también la exposición prolongada a ellas, ya que es comprobada que la incidencia aumenta si el trabajo de parto tiene una duración mayor a 10 horas. La tasa de transmisión en mujeres con ausencia de hallazgos colpocitológicos anormales y sin antecedentes de verrugas genitales es baja.^{44, 52}

Debido al prolongado período de latencia, es difícil determinar con exactitud la tasa de transmisión vertical y diferenciarla de otros mecanismos de transmisión, por lo que se ha propuesto el análisis de la concordancia entre los serotipos virales de la madre y su recién nacido para que los resultados sean más precisos.³ La concordancia será analizada más adelante en esta investigación.

7.1.3 Vía de transmisión transplacentaria

La vía de transmisión transplacentaria, congénita o intrauterina fue sugerida por primera vez en 1956 luego de identificarse que 20 % de los niños con papilomatosis laríngea, presentaban dichas lesiones desde el nacimiento.^{3, 44} Se ha propuesto desde entonces, que esta vía sea la más probable en niños que presentan papilomatosis laríngea antes de los 3 años de edad. La presencia de condilomas o lesiones genitales tempranas también

sustentan esta vía de transmisión.^{3, 7, 44} Actualmente se ha logrado aislar el virus en muestras de líquido amniótico, membranas fetales, células trofoblásticas y cordón umbilical,^{44, 49, 53, 56} indicando una probable contaminación previa al nacimiento, sin embargo, estas observaciones no han sido bien establecidas.⁵³ La presencia de verrugas genitales maternas aumenta la posibilidad de detección del VPH en la sangre del cordón umbilical, el cual indica una mayor posibilidad de transmisión intrauterina.⁴⁹

Sarkola et al, analizando muestras de 315 madres en el momento del parto y sus placentas y de 311 recién nacidos y la sangre del cordón umbilical, incluidos en el *Finnish HPV Family Study*, indicaron haber detectado el virus en 4.2 % de las muestras placentarias y 3.5 % de las muestras de sangre en el cordón umbilical. La detección de VPH en la placenta aumentó el riesgo de detección oral en el recién nacido (OR= 8.6, IC= 95 %: 2.73–27.13, p=0.0001). Luego del parto vaginal, 14 % y 10 % de los recién nacidos fueron positivos al VPH genital y oral, respectivamente. Luego de la cesárea, las tasas de detección fueron 18 % para el VPH genital (p=0.562) y 6 % para el VPH oral (p=0.587), por lo que los autores concluyeron que la vía de terminación del embarazo no influyó en la positividad de los neonatos.⁵⁶

Las células trofoblásticas son muy permisivas a la infección por VPH, permitiendo la concreción de su ciclo vital en cultivos in vitro de células del trofoblasto. Existen diversas teorías sobre la ruta exacta de adquisición de la infección intrauterina. Algunos autores han propuesto que el tejido coriónico y placentario podría infectarse por vía hematogena, permitiendo que el VPH se propague a las células amnióticas pasando posteriormente a ser deglutidas por el feto.⁴⁴ Otros autores, basándose en la ausencia de fase virémica de la infección por VPH, indican que esta ruta es poco probable.⁴⁹

Rombardi et al, en un cohorte realizado en Brasil, consideraron la transmisión transplacentaria como aquella en donde hay concordancia en el serotipo de VPH entre la madre, la placenta y el recién nacido o cordón umbilical. El estudio incluyó a 49 gestantes con infección por VPH. Se identificó infección en 23.3 % de las placentas, no obstante, sólo el 12.2 % presentaron los criterios impuestos por los investigadores para determinar transmisión transplacentaria.⁵⁷ Los criterios impuestos por los investigadores parecen ser más adecuados para definir infección transplacentaria si comparados a los criterios utilizados por Sarkola.

7.2 Papilomatosis laríngea

La papilomatosis laríngea es la lesión tumoral benigna de laringe más frecuente en la niñez y una de las principales complicaciones de la infección por el VPH en gestantes, a pesar de su baja frecuencia de 1 a 4 casos por cada 100 000 nacidos vivos y de su baja tasa de transformación maligna del 3 al 7 %.^{3, 24, 58, 59}

Esta patología ha sido asociada a los serotipos 6 y 11 del VPH,⁶⁰ aunque pacientes infectados con el serotipo 11 suelen presentar un peor curso de la infección.⁷ La exposición del recién nacido a las lesiones en el tracto genital materno, predisponen la adquisición de la infección, pese a ello ya se cuenta con evidencia actual de que esa no es la única vía de contagio, siendo posible la transmisión in útero.⁵²

Hay que tomar en cuenta que diversos factores influyen en la adquisición y persistencia de la infección por VPH y en el desarrollo de la papilomatosis laríngea en el recién nacido, así como su estado inmunológico, el tipo de exposición, el volumen y tiempo de exposición, además de la presencia de traumas locales, como por ejemplo la intubación.⁵²

7.2.1 Concordancia de serotipos virales

Para que la transmisión vertical sea comprobada, es necesario que el serotipo genital aislado en la madre sea concordante con el serotipo aislado en la mucosa oral del recién nacido.^{3, 49}

Smith et al. en un cohorte del 2010 analizó a una muestra de 333 gestantes mayores a 18 años, sanas y sin complicaciones obstétricas y a sus hijos. A diferencia de los estudios previamente mencionados, este no se limitó a muestras cervicales maternas, sino que también tomó muestras procedentes de enjuagues bucales en el tercer trimestre e inmediatamente antes del parto, al igual que muestras del suero materno. A los recién nacidos se les analizaron muestras obtenidas de regiones genitales y orales aproximadamente 42 horas después del nacimiento y muestras de suero infantil obtenido de la placenta. Presentaron que la concordancia referente a la infección por el VPH, entre los pares madre y recién nacido (VPH +/- o VPH -/-) fue del 71 % ($p < 0.0001$) mayormente relacionada a la concordancia mutuamente negativa (HPV-/-). La concordancia mutuamente positiva se presentó en 3 parejas y de estas, solamente 1 pareja presentó el mismo serotipo del VPH. En las demás parejas entre madre y recién nacido, se presentó la infección en solamente uno de los dos o en ninguno. Si la madre era positiva para VPH, el riesgo en el

lactante aumentaba, (OR=3.6, IC: 0.6–22.0) pero el bajo número de recién nacidos positivos ocasionó los amplios intervalos de confianza.⁶⁰

En China, Hong et al, analizaron a 3 139 embarazadas en las 24 semanas de gestación y a 233 neonatos, hijos de las embarazadas positivas para VPH en su primer día de vida, utilizando tecnología *Gene Chip HPV*, capaz de identificar 23 serotipos de VPH. El cohorte determinó que el 23.6 % de las parejas entre madres y recién nacidos tenían la infección por VPH y que de estos, solamente 26 casos presentaron una concordancia respecto al serotipo, representando el 11.2 %. La vía de terminación del embarazo no afectó significativamente la tasa de transmisión vertical de madres con VPH positivo, donde 58.4 % de los recién nacidos nacieron por vía vaginal y 41.6 % nacieron por cesárea ($\chi^2=0.119$, $p>0,005$).⁵¹

Un cohorte realizado por Park et al, con 291 gestantes mayores a las 36 semanas de gestación obtuvo muestras de citología cervical y de la mucosa oral de los recién nacidos e identificó los serotipos virales utilizando un chip para ADN VPH, similar al de Hong et al, pero con capacidad de reconocer 24 serotipos. Se identificaron a 55 embarazadas portadoras de la infección por VPH y a 10 neonatos igualmente positivos, sin embargo, en este estudio, la concordancia en el serotipo viral se identificó en el 100 % de los casos. La tasa de transmisión vertical se estimó en 18.2 % y se correlacionó positivamente con el parto vaginal ($p=0.050$) pero vale la pena mencionar la pequeña muestra utilizada, y la identificación de infección por VPH restringida a 24 serotipos.⁴⁸

La discrepancia en los datos respecto a la concordancia según los serotipos virales, plantea la existencia de rutas alternas de transmisión al recién nacido, distintas a las del canal del parto.^{48, 53} Se ha planteado que la presencia de infección intrauterina no detectada en la citología podría explicar dicha situación al igual que la transmisión por medio de fómites durante los cuidados del recién nacido.⁶¹

7.3 Persistencia de la infección

Varios estudios han demostrado que la positividad al VPH inmediatamente al nacimiento no necesariamente se relaciona a la persistencia de la infección ni al desarrollo posterior de complicaciones de la misma, sino que tan sólo una pequeña fracción de casos desarrolla manifestaciones de la infección.^{52, 54}

Izaguirre et al, en el 2017, evaluaron a 12 niños referidos a la consulta externa de infectología y neumología, por ser hijos de madres con infección por VPH genital en el parto, por medio de evaluación clínica y nasofibroscópica, antes de cumplir el año de vida y luego entre los 2 y 3 años de edad. Dos tercios de los niños evaluados presentaron una prueba positiva al VPH en laringe antes del primer año de vida, sin embargo, solamente uno de ellos, persistió con la infección identificable antes de los 3 años. Los autores concluyeron que hubo una lisis viral mayor al 90% en el segundo año de vida, sin embargo, la determinación de la falta de persistencia de lesiones no necesariamente indica la ausencia de infección.³

Rombaldi et al, analizaron a 63 gestantes y sus recién nacidos en Brasil entre el 2005 y el 2008 seleccionando a gestantes que presentaron lesiones genitales, resultados de Papanicolaou anormales o antecedentes de infección por el VPH. Sus hijos fueron evaluados al nacimiento, en la cuarta semana de vida, 6 meses de edad y 1 año. Ellos determinaron la transmisión perinatal como la concordancia de los serotipos maternos con el recién nacido. El ADN del VPH fue detectado en 49 de las embarazadas y en 11 recién nacidos, sin embargo, en tan sólo 8 casos, los serotipos fueron concordantes. Al final del primer mes de vida, tres niños (6.1 %, n = 3/49) se volvieron positivos para el ADN del VPH, todos concordantes con el serotipo materno. En el sexto mes, un niño (2 %, n = 1/49) se había vuelto positivo para el ADN del VPH, igualmente concordante. Todos los niños con ADN del VPH positivo (22.4 %, n = 11/49) al nacer y al final del primer mes de vida (6.1 %, n = 3/49) se volvieron negativos a la edad de 6 meses. Al año de vida, todos los niños estudiados (100 %, n = 49/49) fueron negativos para VPH. Los autores concluyen que la transmisión perinatal del VPH ocurrió en el 24.5% (n = 12/49) de los casos estudiados, pero no hubo persistencia en ninguno de ellos al año de vida.⁵³

Park et al, encontraron resultados similares a los de Rombaldi. En una muestra de 291 gestantes y sus recién nacidos, encontraron que el 3.4 % de los recién nacidos fueron positivos al VPH con una tasa de transmisión vertical estimada en 18.2 %. Los niños con una primera prueba positiva fueron reevaluados a los 6 meses y el 100 % de los casos fueron negativos, sugiriendo una inoculación temporaria y no una verdadera transmisión vertical.⁴⁸

Los datos expuestos respecto a la persistencia de la detección del ADN del VPH en recién nacidos, son variables según los diferentes estudios y autores, desde la teoría de que el virus persiste por tan sólo días o meses, hasta teorías de que persiste hasta los 3 años,⁴⁴ por lo que las bajas tasas de persistencia del virus en niños que nacieron con detección viral positiva al VPH y la comprobación de nuevas infecciones con serotipos discordantes a los

maternos, apoyan la comprobación de rutas alternas de transmisión del VPH en el periodo neonatal y en la infancia que pueden o no ocasionar manifestaciones clínicas.^{49, 61}

Otros autores mencionan que, utilizando técnicas de hibridación de ADN, no sería adecuado tomar muestras orofaríngeas a neonatos inmediatamente posterior a su nacimiento, sino que un periodo prudencial sería posterior a las 5 semanas de vida.⁵¹

El estado inmune del neonato también juega un papel importante en la persistencia de la infección ya que la adquisición del virus en un sistema inmunitario relativamente inmaduro podría conducir a una tolerancia inmunológica, la cual se traduce en una persistencia de la infección y probable disminución de la capacidad de eliminar posibles contactos posteriores con VPH de alto riesgo.⁵⁴

La latencia viral también debe considerarse al analizar dichos resultados, ya que un estado viral en latencia se caracteriza por una disminución significativa en la expresión de determinada proteína viral, restringiendo la infección a las células basales epiteliales, controladas por el sistema inmune, por medio de la contención del ADN viral dentro de las células basales en forma episomal. Sin embargo, es importante aclarar que los mismos factores que inhiben el sistema inmunitario, son los que permiten la reactivación viral, como se percibe en pacientes inmunodeprimidos que presentan condilomas gigantes.⁴⁴

Estudios realizados en modelos animales han proporcionado interesante evidencia sobre el estado de latencia particular de este tipo de virus. Las observaciones hechas a partir del Virus del Papiloma en conejos y el Virus del Papiloma Canino han demostrado que sus partículas virales, aún en estado de latencia, son virológicamente activas bajo ciertas condiciones. Esta información no se ha podido corroborar en modelos humanos.⁴⁴

Por lo tanto, no se puede suponer que la detección del VPH en recién nacidos considerando la vía vertical, carece de importancia, ya que hay que tomar en cuenta diversos factores como la persistencia y latencia viral del VPH. La interpretación literal del estado de infección del VPH en recién nacidos, debida a la actual limitada comprensión de las rutas de transmisión, conlleva implicaciones a los recién nacidos de madres portadoras de la infección.⁴⁴ Dicho esto, es importante cuestionar si un resultado negativo de VPH, con un resultado previo positivo indica un aclaramiento viral o un estado de latencia.

Algunos estudios de la historia natural de la infección causada por el VPH en mujeres, indican que las mismas pueden presentar múltiples estados transitorios que conducen a la detección o no, de la infección por VPH. Dicho dato podría extrapolarse en la

población pediátrica, por lo tanto, al identificar un resultado negativo de ADN del VPH, este no podría diferenciarse entre sujetos con ADN negativo, no infectados susceptibles; individuos con ADN negativo, no infectados pero inmunes; e individuos con ADN negativo, pero infectados.⁴⁴

7.4 Vía de terminación del embarazo

Los hallazgos de que la transmisión vertical del VPH podría ser la principal ruta de transmisión, han llevado a varios autores a suponer que la vía vaginal puede ser un importante factor de riesgo para adquirir la infección. En otras enfermedades de transmisión sexual, como el herpes, en donde la opinión de expertos es que la cesárea brinda protección a los recién nacidos, ha llevado a sugerir que este procedimiento podría emplearse en embarazadas con verrugas genitales. Los primeros estudios que analizaron esto, indicaron un aumento de detección del VPH en los recién nacidos por vía vaginal (51, 4%), en comparación con los que se dan por cesárea (27,3 %).^{44, 46}

Un metaanálisis realizado por Medeiros et al, en el 2005 con estudios de cohorte prospectivos que incluyó a nueve estudios, con un total de 2111 embarazadas y 2113 recién nacidos, concluyó que existe un mayor riesgo de transmisión del VPH luego de un parto vaginal en comparación con la cesárea (18 % frente a 8 %, respectivamente) (RR=1.8; IC=95 %. 1.3-2.4). Estas observaciones llevaron a los autores a concluir que la cesárea podría beneficiar a los recién nacidos de madres con ADN VPH positivo disminuyendo la tasa de contaminación neonatal, sin embargo, dicho estudio no pudo determinar si la cesárea podría prevenir la transmisión.^{3, 58}

Chatzistamatiou et al, en un metaanálisis más reciente, realizado en el 2015, que incluyó a 8 estudios con un total de 446 gestantes y sus recién nacidos, mostraron que la cesárea está relacionada con tasas más bajas de transmisión de VPH que el parto vaginal (14.9 % vs. 28.2 %, RR= 0.515, IC= 95 %, 0.34–0.78), con una heterogeneidad mínima entre los estudios (I²=0 %). Este estudio tomó en cuenta solamente a casos con serotipos concordantes entre madre e hijo y describe que la vía de terminación del embarazo pareció influir en la tasa de transmisión ya que la cesárea disminuyó el riesgo de transmisión del VPH en un 46 % en comparación con el parto por vía vaginal.⁶¹

Estudios recientes identificaron la presencia de ADN del VPH en el cordón umbilical de recién nacidos de madres con la infección, nacidos por cesárea⁷ y la positividad al virus en los aspirados nasofaríngeos, igualmente de niños nacidos por cesárea⁵³ indicando que la

vía de terminación abdominal podría no ser tan efectiva cuanto a la protección de la infección a los recién nacidos.

7.4.1 Cesárea

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido que la tasa de realización de cesáreas en todo el mundo, debe oscilar entre el 10 % al 15 %. Este procedimiento, cuando posee justificación médica clara, es eficaz para prevenir la morbilidad materna y perinatal, sin embargo, cuando esta condición no se cumple, su realización resulta innecesaria ya que conlleva riesgos importantes a corto y largo plazo que pueden ser más notables en mujeres con acceso deficiente a una atención obstétrica integral y a un eficaz sistema de salud.⁶²

Chatzistamatiou et al, también indican que, según el análisis de las tasas de transmisión agrupadas, el número de cesáreas realizadas para prevenir un caso de transmisión perinatal sería de 7.5 siendo inaceptablemente alto si se considera la baja persistencia de la infección y aún más baja, la prevalencia de manifestaciones clínicas, como la papilomatosis laríngea que presenta una prevalencia de 1 a 4 casos por cada 100 000 nacidos vivos.^{45, 61}

Lee et al, realizaron un cohorte en el 2003 con 153 embarazadas sanas, a quienes se les siguió longitudinalmente en cada trimestre, obteniendo muestras cervicales para la detección del ADN del VPH y a sus recién nacidos analizando la sangre del cordón umbilical y aspirado nasofaríngeo. El ADN de VPH fue detectado en 24 % de las embarazadas en algún momento del embarazo y en 8 de los neonatos, de los cuales 7 fueron nacidos de madres positivas y a pesar de la baja tasa de infección, este cohorte no le realizó seguimiento a los niños para determinar la persistencia. El riesgo de detección de VPH no aumentó en los niños nacidos por vía vaginal; de hecho, en este estudio, la cesárea tuvo un porcentaje significativamente mayor de recién nacidos que fueron positivos para el ADN del VPH en comparación con los que fueron negativos (63 % frente a 28 %, respectivamente) ($p=0.05$).⁶³

Bandyopadhyay et al, en India identificó que la cesárea no podría ser considerada como un factor protector a los recién nacidos contra la transmisión perinatal del VPH. Este cohorte incluyó a 135 gestantes con embarazo a término 10 a 15 días antes del parto y a sus recién nacidos entre el 1 y 4 día de vida, por medio de citologías cervicales y orales. Encontraron a 28.14 % de gestantes positivas para VPH y 10.37 % de los recién nacidos,

con una tasa de transmisión del 18.42 %, sin embargo, de los recién nacidos positivos para VPH, el 78.57 % nacieron por cesárea ($\chi^2=0.55$, $p=0,4568$). No se realizaron seguimientos a los recién nacidos y tampoco se utilizaron criterios de concordancia de los serotipos virales para determinar la tasa de transmisión.⁵⁴

En el año 2012, en Polonia, se realizó un cohorte con 135 embarazadas sanas sin antecedentes de comorbilidades o infección por VPH y sus recién nacidos, identificó por medio de técnicas de PCR, que el 16.3 % de las gestantes y el 11.85 % de los recién nacidos presentaban la infección pero no se pudo determinar una asociación entre la presencia de infección neonatal de VPH y la vía de terminación del embarazo ($p=0.05$). Tampoco se utilizaron criterios de concordancia de los serotipos virales.⁶⁴

Aunque muchas veces, la detección de VPH en niños nacidos por cesárea sea inferior a la detección de VPH en niños nacidos por parto vaginal, no se ha demostrado que la cesárea previene la transmisión.⁵⁴ Parece existir un consenso entre los diferentes autores sobre la realización de la cesárea en casos excepcionales, como en los que las lesiones verrucosas causan una obstrucción física importante del canal de parto y en los que las lesiones causan un sangrado excesivo debido a la laceración de las lesiones verrugosas.^{44-47, 65-67} Actualmente existen algunas terapias destinadas a dichas lesiones que son seguras y aceptables durante el embarazo, las cuales se abordarán a detalle en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 4. MANEJO TERAPÉUTICO EN GESTANTES CON PAPILOMATOSIS VULVAR

SUMARIO

- Terapia ambulatoria
- Terapia en centro asistencial
- Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente el 90 % de las verrugas genitales están relacionadas con la infección de los serotipos 6 y 11 del Virus del Papiloma Humano (VPH), que tienen un potencial maligno muy bajo y rara vez progresan a lesiones cancerosas, sin embargo, las verrugas asociadas con los serotipos de VPH 16 y 18 pueden estar predispuestas a la transformación oncogénica, por lo tanto, la oportuna intervención y tratamiento son de mucha importancia.^{65, 66}

Actualmente se dispone con distintos tipos de tratamientos, a pesar de esto, no todos pueden ser utilizados durante el periodo de gestación debido a que pueden presentar un efecto teratogénico para el feto. A continuación, se enlistan algunos de los tratamientos que se consideran seguros durante este periodo.

- Imiquimod (5% crema)
- Crioterapia
- Ácido tricloroacético
- Electrocirugía
- Escisión con tijeras
- Terapia Láser^{8, 59, 65, 67}

8.1 Terapia ambulatoria

8.1.1 Imiquimod (5 % crema)

Imiquimod al 5 % es un fármaco inmunomodulador desarrollado a partir de aminas heterocíclicas no nucleósidas, que se utiliza en el tratamiento tópico de las verrugas genitales. Ha mostrado actividades antivirales y antitumorales en experimentos con

animales. Este medicamento estimula especialmente la producción de interferón alfa, linfocitos, queratinocitos y bloquea la replicación viral. La inmunidad celular es estimulada por el factor de necrosis tumoral α que a su vez incrementa las interleucinas 1, 6 y 8. La crema de Imiquimod al 5 % también provoca un aumento en la actividad de las células asesinas naturales.⁶⁸

Este medicamento se aplica como un paquete de dos bolsas de un solo uso, que se aplica a las verrugas tres veces por semana a la hora de acostarse y el área se lava con agua y jabón a la mañana siguiente. El tratamiento continúa hasta la eliminación de la verruga, o por un máximo de 16 semanas. Pueden ocurrir reacciones locales en el sitio de tratamiento y estas pueden manejarse mediante la omisión temporal de aplicación por varios días, o reduciendo la frecuencia de la aplicación. En ensayos clínicos, se ha informado la eliminación de verrugas en un 35 a 68 % en los pacientes con tratamiento de hasta 16 semanas.⁸

El eritema, a menudo se ve como un efecto secundario de la terapia con Imiquimod, en algunas ocasiones precede a la resolución clínica. Pocas veces se observa inflamación severa que requiere la interrupción de la terapia. También se han informado casos de fimosis y esclerosis de liquen después de la terapia. La tasa de recurrencia de las lesiones es relativamente baja, de un 6 a 26 % después de que se haya informado un aclaramiento exitoso.^{8, 69}

La toxicidad de la crema Imiquimod 5 % no se ha evaluado por completo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto teratogénico en ratas y conejos, ya que al ser tratados con dosis ocho veces mayores que las utilizadas para el tratamiento de las verrugas genitales, no se observaron efectos teratogénicos o tóxicos en el feto.^{8, 69}

La FDA ha clasificado este fármaco como un medicamento de categoría B, y su uso solo se indica como último recurso cuando se cree que los beneficios superan los riesgos, por lo tanto, el Imiquimod debe ser utilizado con cautela.^{8, 59, 69, 70} El Imiquimod es una forma bastante efectiva de tratar las verrugas genitales y tiene la ventaja de poder ser aplicada por la paciente desde el hogar, sin necesidad de ser intervenida en un centro asistencial, sin embargo hay importantes consideraciones que tomar sobre este fármaco, sobre todo si este será aplicado en mujeres embarazadas, ya que aún no se cuentan con suficiente evidencia de que el medicamento pueda ser 100 % seguro para el feto.

8.2 Terapia en centro asistencial

8.2.1 Crioterapia

La terapia puede administrarse mediante sistemas abiertos (nitrógeno líquido) o cerrados (óxido nitroso o dióxido de carbono). La aplicación abierta de nitrógeno líquido se administra mediante un dispositivo de pistola pulverizadora, durante aproximadamente 20 segundos, congelando la lesión y un margen de piel sana. La crioterapia es un tratamiento comúnmente usado para tratar lesiones como las verrugas genitales producidas por el VPH, sin embargo, a diferencia del Imiquimod al 5% y algunos otros tratamientos, este no puede ser aplicado por las pacientes desde casa, por lo tanto, es necesario que la paciente acuda a un centro asistencial donde se cuente con el equipo adecuado y personal capacitado.⁶⁶

Los sistemas cerrados de criosonda utilizan la circulación de óxido nitroso o dióxido de carbono, la sonda se presiona suavemente sobre la superficie humedecida con solución salina o gel lubricante y se congela hasta que se produce un "halo" de congelación de unos pocos milímetros alrededor de la lesión. Se aplica una técnica de congelación-descongelación-congelación a cada lesión en cada sesión.⁶⁶

Las técnicas de aplicación son difíciles de estandarizar y puede haber diferencias significativas entre operadores. La crioterapia generalmente se realiza a intervalos semanales, se recomienda congelar cada verruga genital por separado y el tratamiento se repite cada 7 días. Se permiten 7 sesiones, por lo general, la aclaración de las lesiones toma 3 a 4 sesiones en la mayoría de los casos.^{8, 71} La crioterapia tiene las ventajas de ser simple, económica, rara vez causa cicatrices o despigmentación. Los estudios clínicos han informado tasas de eliminación de lesiones en el rango de 44 a 75 % y tasas de recurrencia de 21 a 42 % en un periodo comprendido de uno a tres meses después de la eliminación de estas.^{8, 46} Algunos de los efectos secundarios provocados por la crioterapia son: dolor localizado, inflamación, cicatrización y riesgo de perforación vaginal.⁵⁹

Como se mencionó con anterioridad, la crioterapia se considera uno de los métodos más seguros que se puede usar para el tratamiento de las verrugas genitales en el embarazo debido a que es fácil de disponer en la mayoría de las clínicas. Por lo tanto, la crioterapia debe considerarse una terapia de primera línea durante el embarazo, excepto en casos con lesiones grandes, que pueden requerir intervención quirúrgica.^{8, 46, 59, 67, 72}

Puede considerarse a la crioterapia como la primera opción al tratar las verrugas provocadas por el VPH, cómo se explica en las guías de manejo y otros estudios, la crioterapia representa un riesgo mínimo para la madre y el feto, ya que el procedimiento es poco invasivo. Tampoco se han reportado problemas obstétricos relacionados con la aplicación de este tratamiento y los efectos adversos observados en la madre son mínimos, por lo que adquiere una ventaja ante el resto de terapias, ya que es bastante práctico y económico, siendo una de las mejores alternativas para el tratamiento de estas lesiones.

8.2.2 Ácido tricloroacético (solución 80-90 %)

El ácido tricloroacético es un agente cáustico que se aplica con moderación directamente a la superficie de la verruga con la punta de un algodón o de un aplicador, según su preferencia, y generalmente se aplica semanalmente. Es más adecuado para pequeñas verrugas acuminadas o papulares y es difícil de usar en lesiones queratinizadas o grandes. El ácido tricloroacético es corrosivo y el uso excesivo puede causar cicatrices.⁸

El ácido se puede administrar de una a tres veces por semana hasta que las verrugas hayan desaparecido. Este proceso requiere que un profesional calificado elija la lesión apropiada y la duración de la aplicación, sin embargo, es fácil de aplicar y efectivo para tratar las verrugas genitales.⁷³ Las tasas de aclaramiento son del 56 al 81 % en los ensayos clínicos publicados tras 2 a 6 sesiones, con recurrencias en el 36 % de los pacientes.¹⁷ El ácido tricloroacético también se puede usar para tratar lesiones pequeñas, sin embargo, no se usa con frecuencia debido a una alta tasa de recurrencia y al riesgo de efectos secundarios.⁷³

Los principales efectos secundarios de los tratamientos con ácido tricloroacético son, dolor o ardor durante la administración y destrucción del tejido sano que rodea la verruga. Esto último puede minimizarse mediante lavados con jabón y bicarbonato de sodio, inmediatamente después de la aplicación excesiva. Ocasionalmente, la destrucción del tejido puede provocar dolor, ulceración y formación de costras.^{65, 74}

El bajo riesgo de absorción sistémica del ácido tricloroacético, permite su aplicación segura durante el embarazo,^{8, 59, 65, 73, 75, 76} por lo tanto, esta es una buena alternativa para tratar las verrugas genitales en las embarazadas, debido a que no representa ningún riesgo para el feto, con una alta tasa de aclaramiento de hasta el 86 %, por lo que su efectividad parece ser buena,⁷⁷ sin embargo, este medicamento puede producir efectos secundarios molestos para la paciente.

8.3 Tratamiento quirúrgico

8.3.1 Electrocirugía

La electrocirugía utiliza corrientes eléctricas de alta frecuencia en forma de coagulación térmica o electrocauterización para quemar y destruir lesiones verrugosas. El tejido desecado se elimina posteriormente mediante legrado. Esta técnica es particularmente eficaz cuando se usa en el tratamiento de verrugas más pequeñas y no se recomienda para lesiones grandes ya que puede conducir a la formación permanente de cicatrices. Esta es una técnica extremadamente efectiva, con ensayos aleatorizados y controlados que arrojan tasas de aclaramiento del 94 %, medidas seis semanas después del tratamiento.^{8,65}

La electrocirugía es un procedimiento bastante doloroso que requiere anestesia local o general. Los efectos secundarios tienden a ser mínimos, limitándose al dolor que se presenta posterior al procedimiento. El uso de anestesia general puede asociarse con un cierto grado de riesgo.^{8,65}

El procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa se comparó con el tratamiento con láser para verrugas genitales en el estudio de Schoenfeld et al, Informaron que 24 (86 %) de 28 lesiones tratadas con electrocirugía y 21 (75 %) de 28 lesiones tratadas con láser no mostraron ADN del VPH dentro de una circunferencia de 20 mm de la lesión tratada. Por lo que se pudo observar una mayor eficacia de tratar las verrugas con electrocirugía comparada con la terapia láser.⁷⁸

8.3.2 Escisión con tijeras

Uno de los tratamientos documentados más antiguos para la eliminación de las verrugas genitales, es la escisión quirúrgica, se consideró durante muchos años como la principal opción disponible. Implica la extracción física del tejido enfermo del cuerpo con unas tijeras o un bisturí, seguido de la sutura de la piel sana restante. Se asocia con una tasa de eliminación de hasta el 72 %, ^{65, 78} lo cual es evidente de inmediato y a menudo persiste más de un año después. Sin embargo, este abordaje terapéutico ha perdido relevancia en la actual práctica clínica, restringiéndose a lesiones muy grandes que pueden estar causando obstrucción y que no son elegibles o no responden a otras formas de tratamiento.

Los ejemplos incluyen lesiones que involucran el meato uretral, además, la escisión quirúrgica sigue siendo el procedimiento óptimo para la eliminación de lesiones neoplásicas

sospechosas de progresión maligna, que deben enviarse para un examen histopatológico adicional. La extirpación quirúrgica de lesiones grandes es un proceso doloroso, que con frecuencia resulta en sangrado y formación de cicatrices.⁶⁵

Los estudios clínicos más antiguos, que compararon estos procedimientos con otras formas de terapia, sugirieron que entre el 35 al 72 % de los pacientes muestran una eliminación inmediata de las verrugas visibles y un año después de la escisión, el 19 al 29 % de los pacientes mostraron recurrencias.⁷⁸

La escisión con tijeras es un procedimiento quirúrgico menos recomendados por los autores, debido a que existen otras alternativas más actualizadas y eficaces, sin embargo, los estudios reportan una tasa de eliminación de lesiones del 72 % por lo que su efectividad es bastante alta.⁸ Este procedimiento puede ser doloroso para la paciente y al igual que la electrocirugía, el uso de anestesia es necesario. Este procedimiento no representa peligro durante el periodo de gestación.

8.3.3 Terapia Láser

La terapia con láser se basa en el uso de un haz concentrado de energía de luz infrarroja, que calentará y eventualmente vaporizará las áreas seleccionadas. La intensa energía de la luz tiene el beneficio adicional de proporcionar la cauterización inmediata de cualquier vaso ligado, asegurando un procedimiento prácticamente sin sangrado. El confinamiento espacial del rayo láser, permite una ablación de tejido precisa que resulta en una curación rápida con poca o ninguna formación de cicatriz.⁶⁵

La terapia con láser se considera menos efectiva que otras formas de tratamiento quirúrgico, con tasas de depuración que oscilan entre el 23 al 52 % y una tasa de recurrencia del 77 %.⁷⁸ Los efectos generalmente son leves y se limitan a la quema de tejido que rodea la lesión. El efecto de penetración profunda del láser permite un ataque viral mayor y más completo que el observado con otras opciones de tratamiento quirúrgico.^{65, 79} Esto lo convierte en el tratamiento de elección para individuos inmunodeprimidos, así como para mujeres embarazadas con lesiones extensas que no responden al ácido tricloroacético o la crioterapia.⁶⁵

Esta es una de las terapias con menor efectividad, por lo que es una de las menos recomendadas por los autores, incluso se han reportado efectos indeseados, además las tasas de recurrencia son mucho más altas que en el resto de terapias, sin embargo, durante

el embarazo puede ser una alternativa utilizada ya que no representa ningún riesgo para la madre y el feto.

Tabla 8.1: Resumen de opciones terapéuticas en gestantes con infección por el Virus del Papiloma Humano

Tratamiento	Aplicado por:	Seguro de utilizar durante el embarazo	Porcentaje de eliminación de verrugas	Porcentaje de recurrencia de verrugas
Imiquimod (5% crema)	Paciente	No se conoce con detalle, se necesitan más estudios, ya que no se cuenta con mucha información. ^{8,75}	35-68 % ⁸	6-26 % ⁸
Crioterapia	Profesional de salud	Si	44-75 % ⁸	21-42% ⁸
Ácido tricloroacético (solución 80-90 %)	Profesional de salud	Si	56-81% ¹⁷	36% ¹⁷
Electrocirugía	Profesional de salud	Si	94 % ⁶⁵	22 % ⁶⁵
Escisión con tijeras	Profesional de salud	Si	72 % ⁶⁵	19-29 % ⁶⁵
Láser	Profesional de salud	Si	23-52 % ⁶⁵	77 % ⁶⁵

Fuente: Elaboración propia 2020.

9. ANÁLISIS

Determinar la prevalencia de la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) en gestantes, basada en la revisión de estudios y el resumen de la literatura existente, contempla un panorama difícil de establecer, debido a que la prevalencia mundial de infección por el virus en mujeres gestantes varía según los diferentes artículos publicados por los investigadores.⁶ Los resultados de los estudios documentados, dependen de la técnica de diagnóstico utilizada, el tamaño de la muestra y los criterios inclusivos epidemiológicos y geográficos de la investigación.

Es claro que el conocimiento epidemiológico de la distribución de la infección por el VPH en la población general es fundamental, ya que la infección genital por VPH es una de las más comunes en el mundo. Según observaciones transversales se ha estimado que aproximadamente 10 % de las mujeres en todo el mundo que presentan hallazgos citológicos normales, son portadoras de infección cervical por VPH.¹⁸

Es importante resaltar que la mayor parte de estudios observados postulan que los cambios fisiológicos e inmunológicos que ocurren en el epitelio cervical durante el embarazo, predisponen a un incremento y progresión del riesgo de infección por VPH.²⁰

En esta monografía se encontró que la prevalencia de infección por VPH en mujeres embarazadas. En el continente Americano, Hernández et al, indican una prevalencia alta de 37.2 % en la población mexicana de su estudio, Salcedo et al, en su artículo publicado muestra que las mujeres embarazadas presentan una mayor tasa de prevalencia de infección por VPH con un 25.3 % en Brasil, asimismo Goyes et al, determinó una prevalencia del 49 % en su muestra de gestantes ecuatorianas, estos valores varían ampliamente según lo encontrado en las investigaciones realizadas en el continente Asiático (Japón 12.5 %, y China 4 %) por Takakuwa et al y Liang et al respectivamente. Pandey et al, en un estudio realizado en India, describe una prevalencia de infección por VPH en el embarazo de 39.4%, cifra similar a las reportadas en los estudios realizados en el continente Americano.^{4, 19, 20, 22,}

25

Como descrito anteriormente, la prevalencia de VPH en gestantes es variable según el grupo de población al cual se está estudiando, el nivel de desarrollo económico, los estilos de vida, la geografía, factores sociales, religiosos y factores externos que afectan a la población analizada, además de los pocos números de casos en las poblaciones de estudio, sin embargo, los estudios concuerdan que la infección por VPH en gestantes se da más

frecuentemente en mujeres jóvenes, casadas, con bajo nivel educativo, historia de uno o más partos, inicio de vida sexual temprano y mayor número de parejas sexuales. Así mismo se observa que, en algunas ocasiones, el embarazo podría ser la única oportunidad de detectar la presencia de infección por VPH en aquellas mujeres que no acuden a un programa de detección de Cáncer Cérvico Uterino.^{4, 19, 20, 22, 25, 27}

El Cáncer Cérvico Uterino es la principal complicación de la infección por el VPH en las mujeres en general, pero en la población gestante, esta infección se relaciona con el aborto espontáneo, RPMO, RCIU, parto pre termino y bajo peso al nacer y otras infecciones vaginales, especialmente vaginosis bacterianas por *Chlamydia trachomatis*.⁴¹

Diversos autores describen la Ruptura Prematura de Membranas Ovulares, como una de las complicaciones que más frecuentemente se relaciona con la infección de VPH y que son más propensas, las gestantes infectadas con los serotipos de VPH-AR.^{14, 19, 35} Respecto al aborto espontáneo, algunos estudios de casos y controles no lograron demostrar una asociación significativa entre el VPH-AR y el aborto espontáneo, con alta significancia, sin embargo, existen revisiones sistemáticas y metaanálisis que si han demostrado resultados de su asociación, aunque existen estudios contradictorios, se puede concluir que hay cierta relación entre el aborto espontáneo y la infección por VPH, especialmente durante el primer trimestre.³⁰⁻³²

Es importante mencionar que el bajo peso al nacer y la Restricción del Crecimiento Intrauterino se han vinculado a la infección del VPH, en especial con RCIU de tipo I, probablemente debida a la infección placentaria temprana, por lo cual se recomienda implementar medidas de prevención.⁶

Las complicaciones de la transmisión materno fetal pueden manifestarse posteriormente en la población pediátrica. Una de las principales manifestaciones clínicas es la papilomatosis laríngea en el recién nacido, la cual tiene una frecuencia de 1 a 4 casos por cada 100 000 nacidos vivos y una tasa de transformación maligna del 3 al 7 %.³

Existen diversos mecanismos de transmisión del VPH, siendo los principales inherentes al recién nacido la vía horizontal, vertical y transplacentaria. La vía de transmisión vertical ha sido ampliamente conocida como una vía efectiva de adquisición de la infección, razón que ha llevado a muchos obstetras a optar por la vía de terminación del embarazo abdominal en una tentativa de proteger al recién nacido de su contaminación en el canal del

parto. Las tasas de transmisión vertical varían según los diferentes estudios desde el 18.2 % hasta el 24.5 %.^{48, 53}

Indudablemente la presencia de verrugas en el canal de parto incrementa el riesgo de transmisión al recién nacido, al igual que la exposición prolongada a ellas.⁵² Castillo et al, indicó que entre los niños que desarrollan papilomatosis laríngea, el 83 % nacen por la vía vaginal,⁷ sin embargo, vale la pena recordar que la gran mayoría de nacimientos se da por la vía vaginal.

No obstante, reportes de niños que parecen haber adquirido la infección de forma congénita, han llevado a la investigación de la transmisión por vía transplacentaria y actualmente se ha logrado aislar el virus en muestras de líquido amniótico, membranas fetales, células trofoblásticas y cordón umbilical indicando una probable contaminación previa al nacimiento.^{44, 49, 53, 56} Rombardi et al, en una muestra de 49 hijos de madres con infección por VPH, identificó que el 12.2 % presentaron transmisión transplacentaria.⁵⁷

Las investigaciones que buscan determinar la tasa de transmisión materno fetal deben incluir un seguimiento a los recién nacidos, ya que se trata de una infección con un prolongado periodo de latencia y al realizar dicho seguimiento, se debería utilizar la concordancia de los serotipos virales del VPH entre aquellos encontrados en los genitales maternos y en la mucosa oral de los infantes.

Los casos en que se aíslan serotipos en la mucosa oral del recién nacido distintos a los serotipos genitales maternos o incluso en niños nacidos de madres sin la infección, plantean que la transmisión por vía horizontal puede ser una posible ruta de transmisión, implicando la adquisición de la infección por autoinoculación, heteroinoculación o por fómites.

Entre los casos en donde se documenta infección materna y en el recién nacido, la concordancia entre los serotipos virales presenta un amplio rango de variación, desde el 11.2 % hasta el 100 %, sin embargo, la persistencia de la infección se demuestra extremadamente baja, llegando a un 100 % de aclaramiento viral al año de vida, por lo que, la positividad al VPH inmediatamente al nacimiento, no necesariamente se relaciona al desarrollo posterior de complicaciones por la misma.^{48, 51, 53}

Intuitivamente la cesárea puede dar la impresión de reducir la transmisión vertical del VPH, pero para determinar la efectividad de la cesárea como factor protector a la transmisión perinatal, deben considerarse los siguientes aspectos: uno de cada seis niños nacidos por

cesárea de madres con VPH positivo, será VPH positivo,⁶¹ indicando que la cesárea no ofrece una protección completa;^{44, 45} la papilomatosis laríngea es la consecuencia clínica más importante de la transmisión y su presentación es sumamente rara y no maligna, en la mayoría de los casos;^{37, 39} se presenta una nueva ola de infección principalmente en los primeros 6 meses de vida del recién nacido, probablemente debida a la transmisión horizontal;⁶¹ la cesárea se trata de un procedimiento que implica una mayor morbimortalidad materna cuando no es justificada y conlleva un costo económico mucho mayor al de un parto vaginal electivo.^{52, 62}

Dicho esto, la realización de la cesárea debería restringirse a casos excepcionales, como en obstrucciones físicas importantes del canal de parto por las lesiones verrugosas y en sangrados excesivos debido a la laceración de las mismas.^{44-47, 71, 80, 81}

No hay suficiente evidencia que apoye la realización sistemática de cesáreas en gestantes con la infección por el VPH o presencia de verrugas genitales,^{45, 46, 49, 51, 52, 54, 64, 71, 81} por lo tanto, actualmente la misma no se recomienda por diversos autores.^{44, 45, 49, 59, 81}

El mayor porcentaje de verrugas genitales se da frecuentemente por los serotipos 6 y 11 del VPH y el tratamiento de dichas lesiones se restringe a un número de limitadas terapias, ya que es difícil establecer al cierto la seguridad de estas en el embarazo. Clásicamente el tratamiento se divide en aquellos de tipo ambulatorio y en tratamientos realizados en centros asistenciales.^{8, 59, 65-67}

La crema de Imiquimod 5% es un fármaco utilizado como tratamiento tópico de las verrugas genitales, cuya toxicidad no ha sido evaluada en gestantes, pero no se ha logrado determinar la seguridad. Este medicamento pertenece a la categoría B, según la FDA y su uso es indicado como último recurso en gestantes. A pesar de ello, el Imiquimod es una forma efectiva para el tratamiento de verrugas y posee la ventaja de ser un tratamiento ambulatorio el cual puede ser aplicado por la misma paciente.^{8, 68-70}

La crioterapia es el tratamiento de primera línea para las verrugas genitales en gestantes. Tiene diversas ventajas ya que es fácil de disponer en clínicas asistenciales, es un tratamiento práctico, económico, poco invasivo, no suele causar despigmentación o cicatrización, no presenta grandes riesgos para la madre o el feto y su tasa de recurrencia es menor al 50 %. No obstante, a diferencia del Imiquimod, no puede ser autoaplicado desde casa, por lo que siempre se necesita recurrir a un centro asistencial para la aplicación.^{8, 46, 59, 68, 72}

El ácido tricloroacético es adecuado en verrugas pequeñas, es fácil de aplicar, presenta buenas tasas de aclaramiento de lesiones y generalmente requiere una aplicación semanal, sin embargo, se requiere de un profesional calificado para su uso. Por tratarse de un corrosivo, el dolor o ardor durante la administración son frecuentes y su uso excesivo puede causar cicatrices. Por la poca cantidad de producto utilizado para la aplicación, el riesgo de absorción sistémica es bajo, siendo una alternativa segura en el embarazo.^{8, 65, 73, 74, 77}

La electrocirugía es un tratamiento quirúrgico de electrocauterización, el cual destruye las lesiones verrugosas en las pacientes, eficaz en verrugas más pequeñas. Los ensayos aleatorizados y controlados demuestran una tasa de aclaramiento del 94 % luego de seis semanas iniciado el tratamiento, por lo que se considera una de las técnicas más efectivas de eliminación de verrugas. No es recomendado su uso en lesiones grandes, por la formación permanente de cicatriz y por ser un procedimiento doloroso, el cual requiere de anestesia local o general, que puede ser contraproducente en la gestante. A pesar de ello este procedimiento, comparado al tratamiento láser para verrugas genitales, presenta una mayor eficacia al tratar las lesiones.^{8, 65, 78}

La escisión con tijeras es un tratamiento antiguo, en el cual se extrae la verruga genital en su totalidad, con bisturí o tijeras. Presenta un porcentaje alto de eliminación inmediata y no presenta ningún riesgo durante la gestación, sin embargo, en la actualidad ha perdido relevancia ya que es un proceso doloroso que suele causar cicatrices y sangrado, por lo cual su uso ha sido restringido únicamente para lesiones grandes que causen obstrucción y que no sean elegibles para otro tratamiento.^{65, 78}

La terapia láser es el tratamiento de elección en gestantes con lesiones extensas que no responden al ácido tricloroacético o a la crioterapia y en inmunodeprimidos, por el profundo efecto de penetración, permitiendo un ataque viral mayor al tratamiento quirúrgico.^{65, 79} Entre los beneficios proporcionados por esta terapia se encuentra la curación rápida con poca o ninguna cicatriz, la ausencia de hemorragia y ningún riesgo al embarazo, pero la tasa de recurrencia del 77 % hace que sea la terapia menos recomendada.⁷⁸

Las complicaciones y las implicaciones negativas del tratamiento, presentadas en esta investigación, se pueden prevenir si se introduce el tamizaje precoz, previo al embarazo y la vacunación oportuna, previniendo posibles complicaciones posteriores; mientras que, en

el transcurso del embarazo, implica una oportunidad de prever futuras complicaciones, como las anteriormente mencionadas.^{38, 39}

10. CONCLUSIONES

- Las características epidemiológicas y gineco-obstétricas asociadas a la presencia del VPH durante el embarazo son: embarazo a temprana edad, Inicio de Vida Sexual temprano y mayor número de parejas sexuales.
- Las condiciones fisiológicas del embarazo, como el entorno hormonal modificado y la inmunosupresión que ocurre durante este periodo, por la reducción de células inmunitarias, predisponen a la infección por VPH en las gestantes.
- Las principales complicaciones en gestantes, causadas por el VPH son Ruptura Prematura de Membranas Oculares (RPMO), Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU), Cáncer Cérvico Uterino (CCU) y aborto espontáneo.
- Existe una asociación significativa entre la infección por VPH y el aborto espontáneo, independientemente del serotipo.
- La transmisión materno fetal no es determinada por la vía de terminación del embarazo, por lo que la cesárea no protege a los recién nacidos de adquirir la infección por VPH.
- La papilomatosis laríngea es una complicación de la infección por VPH durante el embarazo, con una baja persistencia durante la infancia, manifestaciones clínicas poco frecuentes y una baja tasa de transmisión (18.2 al 24.5 %).
- La crioterapia se considera como la primera línea de tratamiento de verrugas genitales en pacientes gestantes, debido a que el porcentaje de eliminación de verrugas es alto, la recurrencia es baja, es un procedimiento poco invasivo, económico, fácil de disponer y es una opción segura para la paciente y para el feto.
- La opción terapéutica más efectiva, según la tasa de eliminación de verrugas, es la intervención quirúrgica, la cual incluye: la electrocirugía, la escisión con tijeras y la terapia láser, reportando tasas de eliminación de lesiones de 94 %, sin embargo, estos procedimientos pueden ser dolorosos e incómodos, por lo que no se recomiendan como primera línea de tratamiento.

11. RECOMENDACIONES

A las instituciones de salud:

- Implementar programas educativos y de prevención, enfocados a los grupos de riesgo.
- Llevar a cabo programas de tamizaje precoz del VPH en gestantes que presenten las características expuestas en esta investigación durante el control prenatal, en las diferentes entidades públicas y privadas a fin de evitar complicaciones futuras.

Al personal médico:

- Llevar a cabo un control prenatal riguroso que incluya una revisión física exhaustiva de todas las embarazadas con VPH positivo, para diagnosticar precozmente posibles complicaciones fetales que puedan presentarse en el transcurso de la gestación.
- Fortalecer el conocimiento respecto a las vías de transmisión no sexuales del VPH en la población joven, para poder fomentar el uso de la vacuna frente al VPH.
- Considerar la crioterapia como primera opción terapéutica debido a que es una de las opciones más seguras para tratar a las pacientes gestantes.

A los futuros investigadores

- Realizar estudios prospectivos longitudinales que profundicen los conocimientos sobre las distintas rutas de transmisión materno fetales del VPH, abarcando a mayores poblaciones y utilizando métodos específicos y sensibles capaces de distinguir entre la infección latente, activa y ubicua del VPH.
- Realizar estudios que determinen la seguridad de utilizar la crema de Imiquimod durante el periodo de gestación ya que la información sobre esto es limitada.
- Utilizar la concordancia respecto a los serotipos del VPH materno y del recién nacido como medio para comprobar la transmisión materno fetal y no meramente la presencia de la infección.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cancer.Net [en línea]. Maryland: American Society of Clinical Oncology; 2019 [citado 22 Jun 2020]. El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/prevenci%C3%B3n-y-vida-saludable/el-virus-del-papiloma-humano-vph-y-el-c%C3%A1ncer>
2. Domínguez SR, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Rev Cubana Obstet Ginecol [en línea]. 2018 Mar [citado 22 Jun 2020]; 44 (1): 1-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2018000100017
3. Izaguirre D, Rosas MA, Parra J, Sánchez B. Transmisión materno fetal del VPH. Evolución clínica y nasofibroscópica. Bol Venez Infectol [en línea]. 2017 [citado 30 Abr 2020]; 28 (2): 111. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/904938/04-izaguirre-d-109-119.pdf>
4. Goyes MB, Jaramillo AF, Moreira JM, Moya WT. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) en embarazadas controladas por consulta externa del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, de la ciudad de Quito. Rev Fac Cien Med [en línea]. 2014 [citado 5 Mayo 2020]; 39 (2): 49-55. Disponible en: http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/1144
5. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Virus del papiloma humano (VPH). Ginebra: OMS; 2017 [actualizado 21 Ago 2017; citado 15 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>
6. Niyibizi J, Zanré N, Mayrand M, Trottier H. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: a systematic review protocol. Syst Rev [en línea]. 2017 [citado 7 Mayo 2020]; 6 (53): 1-11. doi: 10.1186/s13643-017-0443-5
7. Castillo HK, Caro VA, González M, Acosta L, Correnti M, Suárez J. Papilomatosis laríngea juvenil y su relación con la infección genital por virus de papiloma humano durante el embarazo. Rev Obs Ginecol Venez [en línea]. 2015 [citado 01 Mayo 2020];

- 75 (4): 266. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322015000400006
8. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *Rev Eur Acad Dermatology Venereol* [en línea]. 2013 [citado 15 Jun 2020]; (3): 263–270. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2012.04493.x>
 9. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [en línea]. Georgia: CDC; 2017 [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/hpv-factsheet-sp-feb-2017.pdf>
 10. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. España: RAE; 2019 [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/gestante>
 11. Instituto Nacional del Cáncer [en línea]. Maryland: Diccionario de cáncer del NCI; 2019 [citado 15 Jul 2020]; Embarazo; [aprox. 2 pant.] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/embarazo>
 12. Ibañez Martí C. Estudios epidemiológicos descriptivos: características [en línea]. Madrid: Salud Pública y algo más; 2008 [citado 15 Jul 2020]. Disponible en: https://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2008/03/06/86037#:~:text=son%20rasgos%2C%20cualidades%2C%20propiedades%20de,probabilidad%20de%20padecer%20una%20enfermedad.
 13. Liu P, Xu L, Sun Y, Wagn Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect* [en línea]. 2014 [citado 8 Mayo 2020]; 142: 1567-1578. doi: 10.1017/S0950268814000636
 14. Niyibizi, J, Zanré, N, Mayrand, M, Trottier H. Association between maternal human papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes: Systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* [en línea]. 2020 [citado 5 Jun 20]; 221 (12): 1925-1937. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa054>
 15. National Center for Biotechnology Information [en línea]. Maryland: National Library of Medicine; [2017?] [citado 15 Jun 2020]; Maternal-fetal exchange; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Maternal-Fetal+Exchange>

16. Biblioteca virtual en salud. [en línea]. São Paulo: Descriptores en Ciencias de la Salud; 2020 [citado 15 jun 2020]; Parto obstétrico; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IscScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&task=exact_term&previous_page=homepage&interface_language=e&search_language=e&search_exp=Parto%20Obst%E9trico
17. Sendagorta Cudós E, Burgos Cibrián J, Rodríguez Iglesias M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2019 [citado 15 Jun 2020]; 37 (5): 324–334. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X19301223>
18. Bruni L, Diaz M, Castellsagué M, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis Med* [en línea]. Dic 2010 [citado 14 Jun 2020]; 202 (12): 1789-99. doi: 10.1086/657321
19. Pandey D, Solleti V, Jain G, Das A, Prasada KS, Acharya S, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in early pregnancy: prevalence and implications. *Hindawi* [en línea]. 2019 Dic [citado 8 Mayo 2020]; 2019: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4376902>
20. Hernández Girón C, Smith JS, Lorincz A, Arreola Cháidez E, Lazcano E, Hernández Ávila M, et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Pública Méx* [en línea]. 2005 Dic [citado 8 Mayo 2020]; 47 (6): 423-429. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000600006&lng=es
21. Liang X, Carroll X, Zhang W, Zhang W, Liu G, Li S, et al. Socioeconomic and lifestyle factors associated with HPV infection in pregnant women: a matched case-control study in Beijing, China. *Reprod Health* [en línea]. 2018 Dic [citado 8 Mayo 2020]; 15 (200): 2-9. doi: <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0645-x>
22. Salcedo MM, Damin AP, Agnes G, Pessini SA, El Beitute P, Alexandre CO, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in pregnant versus non-pregnant

- women in Brazil. *Arch Gynecol Obstet* [en línea]. 2015 [citado 20 Jun 2020]; 292 (6): 1273-1278. doi:10.1007/s00404-015-3752-8
23. Schmeink CE, Melchers WJ, Hendriks JC, Quint WG, Massuger LF, Bekkers RL. Human papillomavirus detection in pregnant women: a prospective matched cohort study. *J Womens Health (Larchmt)* [en línea]. 2012 [citado 21 Jun 2020]; 21 (12): 1295-1301. doi:10.1089/jwh.2012.3502
24. Awoyelu HE, Elijah OK, Julius OK, Yetunde OA. Human papillomavirus in pregnant women at Bowen University Teaching Hospital, Ogbomoso, Nigeria. *J Immunoassay Immunochem* [en línea]. 2019 [citado 8 Mayo 2020]; 40 (3): 283-288. doi: <https://doi.org/10.1080/15321819.2019.1583110>
25. Takakuwa K, Mitsui T, Iwashita M, Kobayashi I, Suzuki A, Oda T, et al. Studies on the prevalence of human papillomavirus in pregnant women in Japan. *J Perinat. Med* [en línea]. 2006 Feb [citado 8 de Mayo de 2020]; 34 (1): 77-79. doi: <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.010>
26. Martínez Leal B, Álvarez Banderas K, Sánchez Dávila H, Dávila Rodríguez MI, Cortés Gutiérrez EI. Human papillomavirus as a single infection in pregnant women from Northeastern Mexico: Cross-sectional study. *Int J Reprod BioMed* [en línea] 2020 [citado 22 Jun 2020]; 18: 129–134. doi: <https://doi.org/10.18502/ijrm.v18i2.6433>
27. Castellsagué X, Drudis T, Paz Cañadas M, Goncé A, Ros R, Pérez JM, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC infect Dis* [en línea]. 2007 Mayo [citado 9 Mayo 2020]; 9 (74): 1-12. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-74>
28. Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F, et al. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *Int J Cancer* [en línea]. 2008 [citado 8 Mayo 2020]; 123 (9): 2180-2187. doi:10.1002/ijc.23762
29. Bober, L, Guzowski G, Moczulska H, Sieroszewski P. Influence of human papilloma virus (hPV) infection on early pregnancy. *Ginekologia Polska* [en línea]. 2019 [citado 16 Jun 2020]; 90 (2): 72-75. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/62721

30. Ambühl LM, Leonhard AK, Widen Zakhary C, Jørgensen A, Blaakær J, Dybkær K, et al. Human papillomavirus infects placental trophoblast and Hofbauer cells, but appears not to play a causal role in miscarriage and preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en línea]. 2017 [citado 6 Jun 20] 96 (10): 1188-1196. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13190>
31. Ambühl LM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Ulbjerg N, Sørensen S. Human papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* [en línea]. 2016 [citado 6 Jun 20]. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/ido/2016/3086036.pdf>
32. Xiong YQ, Mo Y, Luo QM, Huo ST, He WQ, Chen Q. The risk of human papillomavirus infection for spontaneous abortion, spontaneous preterm birth, and pregnancy rate of assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis [en línea]. 2018 [citado 8 Jun 2020] 2018 (83): 417–427 doi: <https://doi.org/10.1159/000482008>
33. Ford JH, Li M, Scheil W, Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2019 [citado 7 Jun 2020]; 32 (2): 279-285 doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378330>
34. Hornychova H, Kacerovsky M, Musilova I, Pliskova L, Zemlickova H, Matejkova A, et al. Cervical human papillomavirus infection in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS ONE* [en línea]. 2018 [citado 9 Jun 2020], 13 (11): doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207896>
35. Valenzuela Garcés M. Disfunción Trofoblastica secundaria a la infección por el virus del papiloma humano y asociación con el parto pretermino [tesis doctoral en línea]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, Ginecología y Obstetricia; 2016. [citado 10 Jun 2020]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/56706/files/TESIS-2016-188.pdf>
36. Perrone AM, Bovicelli A, D'Andrilli G, Borghese G, Giordano A, De Laco P. Cervical cancer in pregnancy: analysis of the literature and innovative approaches. *J Cell Physiol Suppl* [en línea]. 2019 [citado 10 Jun 2020]; 234 (9): 14975-14990. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.28340>

37. Cortez Castellón M. Incidencia y manejo del cáncer de cervix y embarazo hospital materno infantil Germán Urquidi. *Gac méd boliv* [en línea]. 2010 [citado 10 Jun 2020]; 33 (1): 23-27. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v33n1/a05.pdf>
38. Gonçalves CV, Duarte G, Costa J, Marcolin AC, Bianchi MS, Dias D, et al. Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Medical Journal* [en línea]. 2009 [citado 10 Jun 2020]; 127 (6): 359-365. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/spmj/v127n6/08.pdf>
39. Arteaga Gómez A, Delgado Amador D, Medina J, Castillo L. Neoplasia intraepitelial cervical durante el embarazo, experiencia institucional. *Ginecología y Obstetricia De México* [en línea]. 2017 [citado 11 Jun 2020]; 85 (8): 504-509 Disponible en :<http://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v85n8/0300-9041-gom-85-08-504.pdf>
40. Suzuki S, Sekizawa A, Tanaka M, Matsuda H, Okai T, Kinoshita K, et al. Current status of condylomata acuminata in japanese pregnant women. *J Infect Dis Med* [en línea]. 2016 [citado 15 Jun 2020]; (69) doi: <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.561>
41. Silva CS, Adad SJ, Hazarabedian MA, Macêdo Barcelos AC, Sarreta Terra AP, Candido Murta EF. Increased frequency of bacterial vaginosis and chlamydia trachomatis in pregnant women with human papillomavirus infection. *Gynecol Obstet Invest* [en línea]. 2004 [citado 13 Jun 2020]; 58 (4): 189-193. doi: <https://doi.org/10.1159/000079822>
42. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh Grant L, Shah KV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [en línea]. 2004 [citado 14 Jun 2020]; 130 (6): 711-716. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/647656>
43. Ruffin MT, Bailey JM, Roulston D, Lee DR, Tucker RA, Swan DC, et al. Human papillomavirus in amniotic fluid. *BMC Pregnancy Childbirth* [en línea]. 2006 [citado 15 Jun 2020]; 6 (1): 28-28. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2393-6-28>
44. Freitas AC, Mariz FC, Silva MAR, Jesus ALS. Human papillomavirus vertical transmission: review of current data. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2013 [citado 3 Mayo

- 2020]; 56 (10): 1451–6. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/cit066.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAm4wggJqBgkqhkiG9w0BBwagggJbMIICVwIBADC CAIAGCSqGS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMfBbekZ6M6JdDjZplAgEQgl ICIW7DICY-vJpT_gtJsc1iIYvCG31Ly3Z7ZpXbUKGVeJtJnwTL
45. Singhal P, Naswa S, Marfatia YS. Pregnancy and sexually transmitted viral infections. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* [en línea]. 2009 [citado 8 Mayo 2020]; 30 (2): 71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168062/>
46. Odeibat HM, Obaidat NA, Awamleh AA, Al-Zboone AA, Khalifeh F. Cryotherapy for the management of genital warts in pregnancy: A five-year observational study. *J R Nav Med Serv* [en línea]. 2007 [citado 08 Mayo 2020] 14 (3): 26-30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/230705368_Cryotherapy_for_the_management_of_genital_warts_in_pregnancy_a_five-year_observational_study
47. Guía de referencia rápida [en línea]. México: IMSS; 2007 [citado 01 Mayo 2020]; Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de papilomatosis laríngea juvenil; [5 aprox. pant.]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/557_GPC_Papilomatosislarxngea/GRR_Papilomatosis.pdf
48. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery. *Virology J* [en línea]. 2012 [citado 8 Mayo 2020]; 9 (1): 80. Disponible en: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-9-80>
49. Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. *J Obstet Gynaecol Res* [en línea]. 2017 [citado 8 Mayo 2020]; 43 (3): 429–35. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jog.13248>
50. Mammas IN, Zaravinos A, Sourvinos G, Myriokefalitakis N, Theodoridou M, Spandidos DA. Can 'high-risk' human papillomaviruses (HPVs) be detected in human breast milk? *Acta Paediatr* [en línea]. 2011 [citado 15 Jun 2020]; 100 (5): 705–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21214884/>

51. Hong Y, Li SQ, Hu YL, Wang ZQ. Survey of human papillomavirus types and their vertical transmission in pregnant women. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2013 [citado 8 Mayo 2020]; 13 (1): 109. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-109>
52. Larson DA, Derkey CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* [en línea]. 2010 [citado 01 Mayo 2020] 118: 450-454. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x>
53. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology J* [en línea]. 2009 [citado 2 Mayo 2020]; 6 (1): 83. Disponible en: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-6-83>
54. Bandyopadhyay S, Sen S, Majumdar L, Chatterjee R. Human papillomavirus infection among indian mothers and their infants. *Asian Pacific J Cancer Prev* [en línea]. 2003 [citado 02 Mayo 2020] (4): 179-184. Disponible en: http://journal.waocp.org/article_24190.html
55. Hahn HS, Kee MK, Kim HJ, Kim MY, Kang YS, Park JS, et al. Distribution of maternal and infant human papillomavirus: risk factors associated with vertical transmission. *Eur J Obstet Gynecol* [en línea]. 2013 [citado 2 Mayo 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23578811/>
56. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MAM, Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* [en línea]. 2008 [citado 15 Jun 2020]; 87 (11): 1181–8. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/00016340802468308>
57. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology J* [en línea]. 2008 [citado 12 Jun 2020]; 5 (1): 106. Disponible en: <http://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-5-106>
58. Medeiros LR, Bragança EA, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, et al. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saúde Pública* [en línea]. 2005 [citado 01 Mayo 2020]; 21 (4): 1006–15.

Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000400003

59. Lopaschuk CC. New approach to managing genital warts. *Can Fam Physician* [en línea]. 2013 [citado 8 Mayo 2020]; 59 (7): 731–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851535>
60. Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* [en línea]. 2010 [citado 8 Mayo 2020]; 2010 (2010): 326-369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838362/>
61. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* [en línea]. 2016 [citado 2 Mayo 2020]; 36 (1): 10–4. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01443615.2015.1030606>
62. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Suiza: HRP; 2015 [citado 01 Mayo 2020]; Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161444/WHO_RHR_15.02_spa.pdf;jsessionid=A9322E8B56FC2DC96C7DC016ABC2D085?sequence=1
63. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS One* [en línea]. 2013 [citado 2 Mayo 2020]; 8 (6): 66-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3681772/>
64. Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Does cesarean section protect against perinatal HPV infection? *Hygeia Public Health* [en línea]. 2012 [citado 3 Mayo 2020]. 47 (4): 467-469. Disponible en: <http://www.h-ph.pl/pdf/hyg-2012/hyg-2012-4-467.pdf>
65. VPH una infección común. Una realidad en común [en línea]. EUA: CDC; 2007 [citado 01 Mayo 2020]; Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para los médicos; [aprox. 36 pant.]. Disponible en: http://pliopencms05.salud.gob.mx:8080/BasesCDI/Archivos/Saludsexualyreproductiva/110808_informacion_VPH.pdf

66. Canadian guidelines on sexually transmitted infections [en línea]. Canadá: Public Health Agency of Canada; 2013 [citado 01 Mayo 2020]; human Papillomavirus (HPV); [aprox. 39 pant.]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sexually-transmitted-infections.html>
67. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm Rep [en línea]. 2015 [citado 01 Mayo 2020]; 64 (3); 1-137. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885289/>
68. Patel RV, Yanofsky VR, Goldenberg G. Genital warts: A comprehensive review. Rev Clin Aesthet Dermatol [en línea]. 2012 [citado 9 Mayo 2020]; 5 (6): 25–36. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390234/pdf/jcad_5_6_25.pdf
69. Léonard B, Kridelka F, Delbecque K, Goffin F, Demoulin S, Doyen J, et al. A clinical and pathological overview of vulvar condyloma acuminatum, intraepithelial neoplasia, and squamous cell carcinoma. Rev Biomed Res Int [en línea]. 2014 [citado 15 Jun 2020]; 2014 (11): 1-11. Disponible en: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2014/480573.pdf>
70. Ockenfels HM. Therapeutic management of cutaneous and genital warts. Rev Ger Soc Dermatology. [en línea] 2016 [citado 23 Jun 2020]; 14 (9): 892–899. Doi: <http://doi.wiley.com/10.1111/ddg.12838>
71. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rev Dermatol [en línea]. 2004 [citado 15 Jun 2020]; 31 (8): 627–631. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1346-8138.2004.tb00568.x>
72. Ciavattini A, Tsioglou D, Vichi M, Di Giuseppe J, Cecchi S, Tranquilli AL. Topical Imiquimod 5% cream therapy for external anogenital warts in pregnant women: Report of four cases and review of the literature. J Matern Neonatal Med [en línea]. 2012 [citado 15 Jun 2020]; 25 (7): 873–876. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2011.600795>
73. Audisio T, Roca FC, Piatti C. Topical imiquimod therapy for external anogenital warts in pregnant women. Rev Gynecol Obstet [en línea]. 2008 [citado 15 Jun 2020]; 100

- (3): 275–276. Disponible en:
https://login.research4life.org/tacsgr1obgyn_onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1016/j.ijgo.2007.09.020
74. Jahic M. Cryotherapy of genital warts. *Rev Mater Socio Medica* [en línea]. 2019 [citado 15 Jun 2020]; 31 (3): 212-214. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6853748/pdf/MSM-31-212.pdf>
75. O'Mahony C, Gomberg M, Skerlev M, Alraddadi A, Heras Alonso ME, Majewski S, et al. Position statement for the diagnosis and management of anogenital warts. *Rev Eur Acad Dermatology Venereol* [en línea]. 2019 [citado 15 Jun 2020]; 33 (6): 1006-1019. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15570>
76. Martínez GG, Troconis JN. Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. *Rev Chil Obstet Ginecol* [en línea]. 2015 [citado 23 Jun 2020]; 80 (1): 76–83. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v80n1/art12.pdf>
77. Gross GE, Werner RN, Becker JC, Brockmeyer NH, Esser S, Hampl M, et al. S2k guideline: Hpv-associated lesions of the external genital region and the anus – Anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin short version. *Rev Ger Soc Dermatology* [en línea]. 2018 [citado 15 Jun 2020]; 16 (2): 242–255. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1111/ddg.13441
78. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human papillomavirus and genital warts: a review of the evidence for the 2015 centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2015 [citado 23 Jun 2020]; 61 (8): 849–855. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ813>
79. Stanley MA. Genital human papillomavirus infections: Current and prospective therapies. *Rev Gen Virol* [en línea]. 2012 [citado 15 Jun 2020]; 93 (4): 681–691. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.039677-0>

80. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, Cox T, Fife K, Moscicki A, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Rev Clin Infect Dis* [en línea]. 2002 [citado 15 Jun 2020]; 35 (2): 210–224. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/342109>
81. Ta L, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Medical and surgical interventions for the treatment of usual- type vulval intraepithelial neoplasia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2016 [citado 15 Jun 2020]; (1): 2–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457805/pdf/CD011837.pdf>

13. ANEXOS

Anexo 1:

Tabla 13.1 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos
Pubmed	<p>MeSH Terms: (((Papillomavirus Infection) AND (epidemiology)) AND (Pregnancy)) NOT (treatment)</p> <p>MeSH Terms: ((Papillomavirus Infection) AND (pregnancy)) AND (Classification)</p> <p>Mesh terms: (((Human papillomavirus) OR (HPV)) AND (pregnacy outcomes)) OR (sponataneous abortion)</p> <p>Mesh terms: (((Human papillomavirus) OR (HPV)) AND (early pregnancy)) OR (pregnancy)</p> <p>Mesh terms: (((Human papillomavirus) OR (HPV)) AND (vertical transmission)) AND (pregnancy)</p> <p>Mesh terms: (((Human papillomavirus) OR (HPV)) AND (placenta)) OR (perinatal transmission)</p> <p>MeSH terms: (((condylomata acuminata) AND (pregnancy)) AND (therapeutics)) OR (therapy)</p>
BVS	<p>(tw:(Human Papillomavirus)) OR (tw:(HPV)) AND (tw:(transplacental transmission)) OR (tw:(vertical transmission))</p> <p>(tw:(transmisión materno fetal)) AND (tw:(Virus del Papiloma Humano)) OR (tw:(VPH))</p>
Hinari	<p>(Papilloma virus infection in pregnancy) AND (epidemiology)</p> <p>(Socio-demographic characteristics) AND (Papilloma virus infection) AND (pregnancy)</p> <p>(Prevalence) AND (Papillomavirus Infection)</p> <p>(Human Papillomavirus) OR (HPV) AND (pregnacy outcomes) OR (adverse pregnancy)</p> <p>(HPV) AND (pregnacy) ADN (cervical cancer) OR (cervical neoplasms)</p> <p>(Human Papillomavirus) OR (HPV) AND (condylomata acuminata) OR (Respiratory papillomatosis)</p> <p>(Human Papillomavirus) OR (HPV) AND (preterm labor) OR (growth restriction)</p> <p>(External genital warts) AND (pregnancy)</p> <p>(Papillomavirus infections in pregnancy) AND (Therapeutics)</p> <p>(Anogenital wart) AND (criotherapy)</p>

Fuente: Elaboración propia 2020.

Continuación de Tabla 13.1 Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Términos
Google Scholar	Características epidemiológicas “Virus de Papiloma Humano”
	Características sociodemográficas “Virus de Papiloma Humano”
	Papilloma virus infection AND pregnancy NOT Cancer
Scielo	Virus de papiloma humano AND embarazo AND parto pretérmino
	Genital warts treatment AND “pregnancy”
	Genital Wart AND Excision OR “electrosurgery”
	Infecciones por papillomavirus mujeres embarazadas AND “Terapia”
	Virus de papiloma humano [Todos los índices] and embarazo [Todos los índices] and papilomatosis laríngea juvenil [Todos los índices]

Fuente: Elaboración propia 2020.

Anexo 2:

Tabla 13.2 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio del capítulo 1

Nivel de evidencia		Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos o libros	Total		
1	A	Todos los artículos y estudios	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 7 Google Scholar 2 Hinari 5	14		
		RS homogénea	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 1 Google Scholar 0 Hinari 1	2		
		Meta-análisis	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 1 Google Scholar 0 Hinari 0	1		
		Cohorte	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 1 Google Scholar 0 Hinari 1	2		
2	A	Serie de casos	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 3 Google Scholar 1 Hinari 2	6		
				RS heterogénea	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 0 Google Scholar 0 Hinari 0	0
				Cohorte	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 1 Google Scholar 0 Hinari 1	2
3	A	Artículo de revisión	Embarazo; Infección por Virus de Papiloma Humano; características; prevalencia (DECS)	Pubmed 1 Google Scholar 0 Hinari 0	1		

Fuente: Elaboración propia según fuentes de información citadas en el capítulo 1 en base a los niveles de evidencia según clasificación Oxford.

Anexo 3:

Tabla 13.3 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio del capítulo 2

Nivel de evidencia		Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos o libros	Total
		Todos los artículos y estudios		Pubmed 2 Hinari 13	16
1	A	RS homogénea	Human Papillomavirus OR HPV AND pregnant women (MeSH)	Pubmed 0 Hinari 1	1
	A	Meta-análisis	Human papillomavirus AND adverse pregnancy, Pregnancy Outcome AND HPV (MeSH)	Pubmed 1 Hinari 1	2
	B	Cohorte	Human papillomavirus AND amniotic fluid, Pregnancy Outcome AND HPV, HPV AND respiratory papillomatosis (MeSH)	Pubmed 0 Hinari 3	3
	C	Serie de casos	Human Papillomavirus OR HPV AND Uterine cervical neoplasms (MeSH) Cáncer de cérvix Y embarazo (DeCS)	Pubmed 0 Hinari 3	3
2	A	RS heterogénea		Pubmed 0 Hinari 0	0
	B	Cohorte		Pubmed 0 Hinari 0	0
3	A	Artículo de revisión	Human Papillomavirus OR HPV AND Uterine cervical neoplasms, cervical cáncer AND Pregnant woman (MeSH)	Pubmed 0 Hinari 3	3
	A	Casos y controles	Human papillomavirus AND Preterm birth, Early pregnancy AND HPV, Pregnancy Outcome AND HPV (MeSH)	Pubmed 1 Hinari 2	3

Fuente: Elaboración propia según fuentes de información citadas en el capítulo 2 en base a los niveles de evidencia según clasificación Oxford.

Anexo 4:

Tabla 13.4 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio del capítulo 3

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos o libros	Total
1	Todos los artículos y estudios	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 13 BVS 6 Scielo 1	20
	A RS homogénea	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 2 BVS 0 Scielo 0	2
	A Meta-análisis	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 1 BVS 0 Scielo 0	1
	B Cohorte	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 4 BVS 0 Scielo 0	4
	C Serie de casos	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 0 BVS 0 Scielo 1	1
2	A RS heterogénea	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 0 BVS 1 Scielo 0	1
	B Cohorte	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 3 BVS 4 Scielo 0	7
3	A Artículo de revisión	Infecciones por Papillomavirus; Embarazo; Transmisión; Cesárea (DeCS)	Pubmed 3 BVS 1 Scielo 0	4

Fuente: Elaboración propia según fuentes de información citadas en el capítulo 3 en base a los niveles de evidencia según clasificación Oxford.

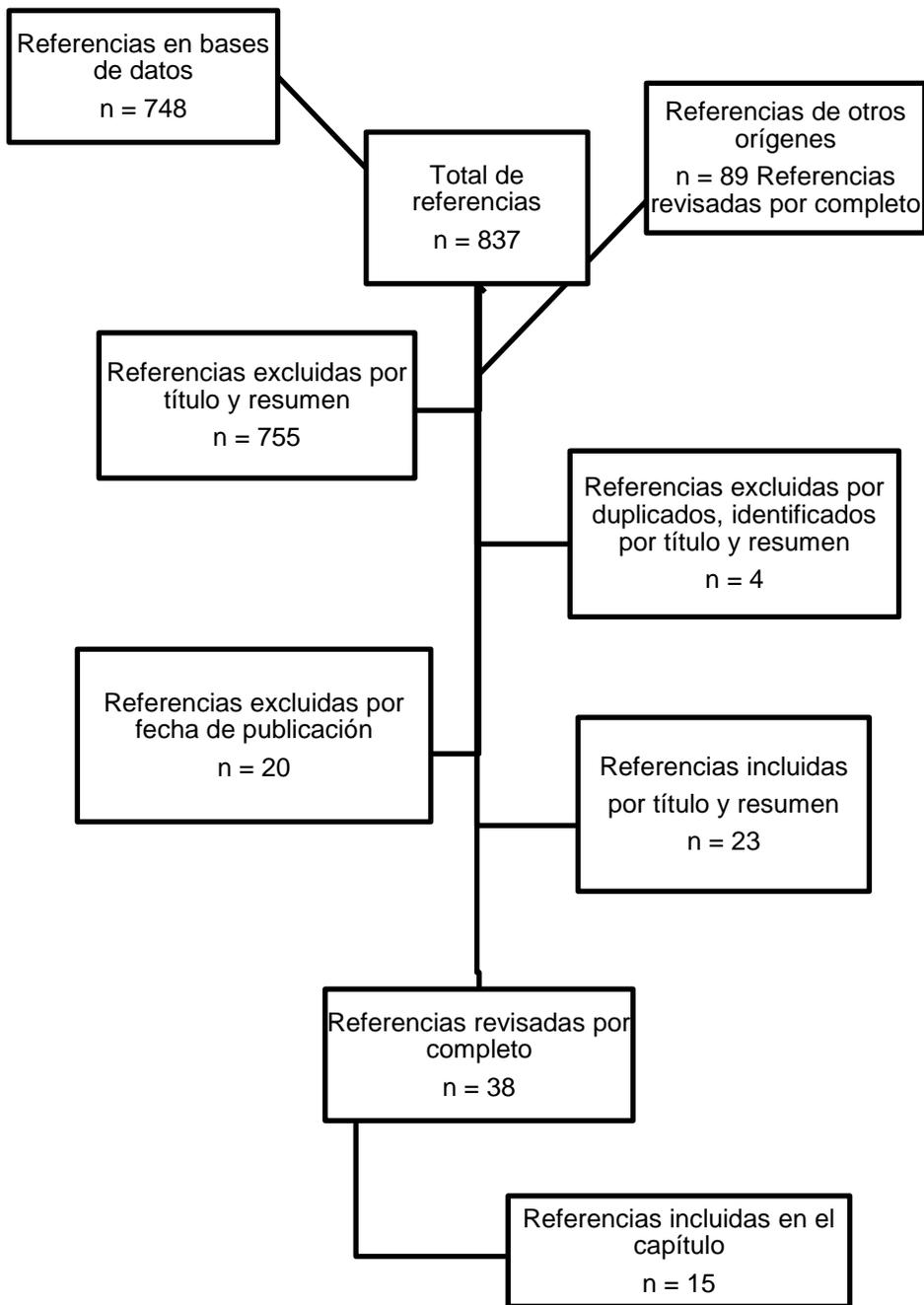
Anexo 5:

Tabla 13.5 Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio del capítulo 4

Nivel de evidencia	Tipo de estudio		Término utilizado			Número de artículos o libros	Total
1	A	Todos los artículos y estudios	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO Hinari	14
		RS homogénea	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed 1 BVS SciELO Hinari	4
		Meta-análisis	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO 1 Hinari 1	2
		Cohorte	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO Hinari 1	1
		Serie de casos	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO Hinari	0
2	A	RS heterogénea	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO Hinari 3	3
		Cohorte	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO Hinari 2	2
3	A	Artículo de revisión	Condylomata-Management; Cryotherapy; Electrosurgery; Genital Wart. (DeCS)	Acuminata; Pregnant Therapy; Excision;	Treatment; women; Excision;	Pubmed BVS SciELO 1 Hinari 1	2

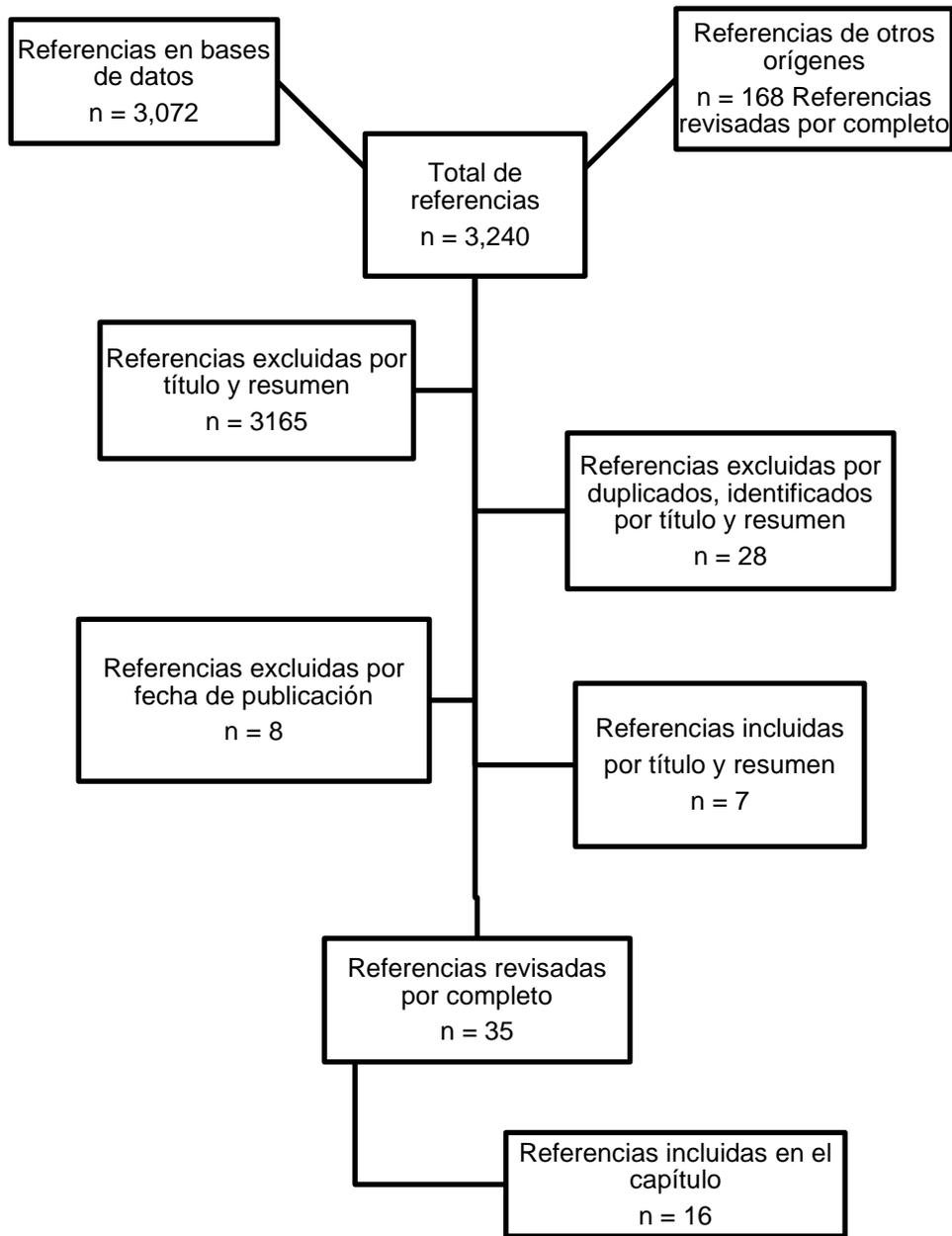
Fuente: Elaboración propia según fuentes de información citadas en el capítulo 4 en base a los niveles de evidencia según clasificación Oxford.

Anexo 6: Flujograma de selección de estudios del capítulo 1



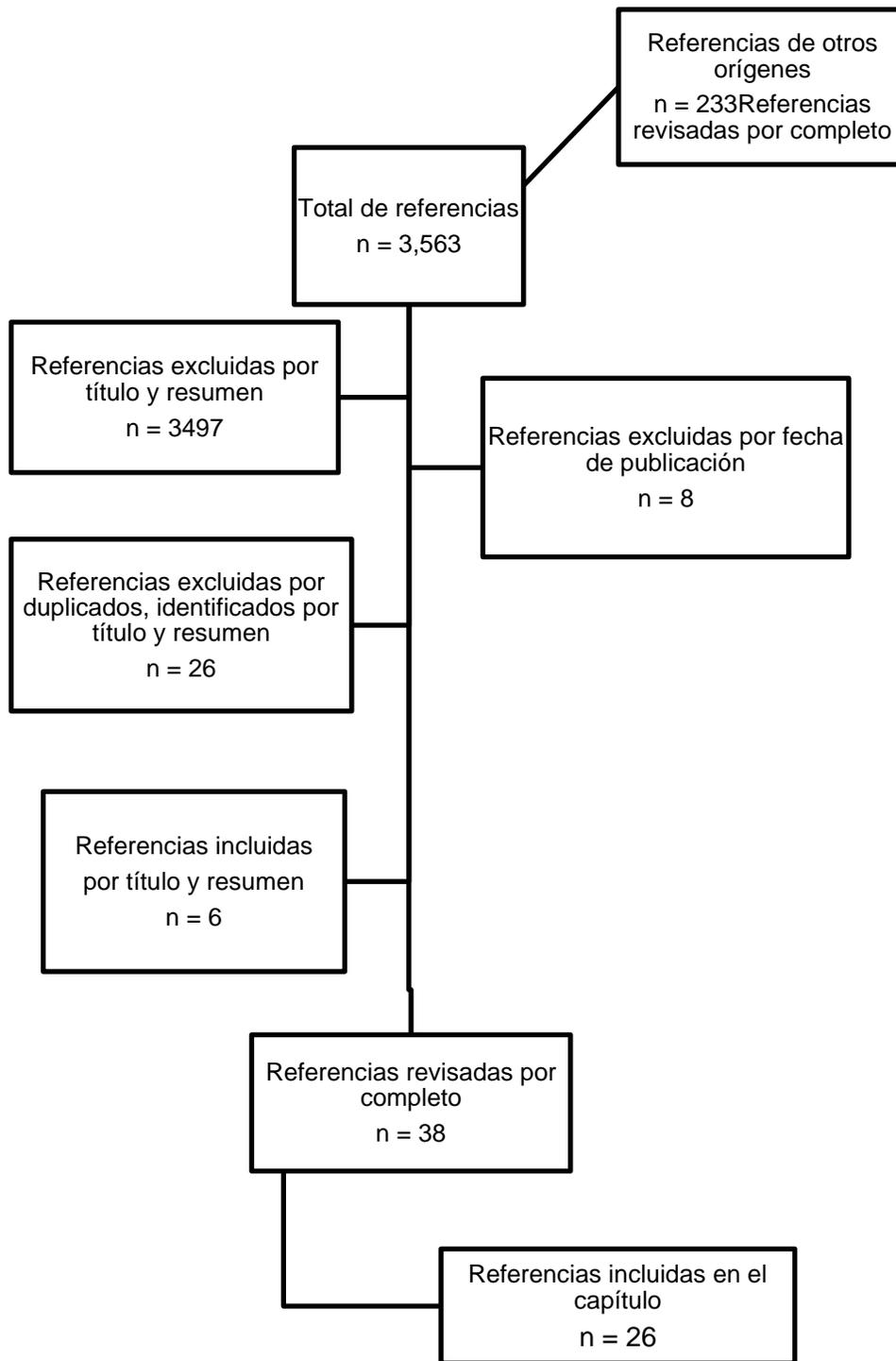
Fuente: Resultados de revisión documental del capítulo 1, elaboración propia 2020.

Anexo 7: Flujograma de selección de estudios del capítulo 2



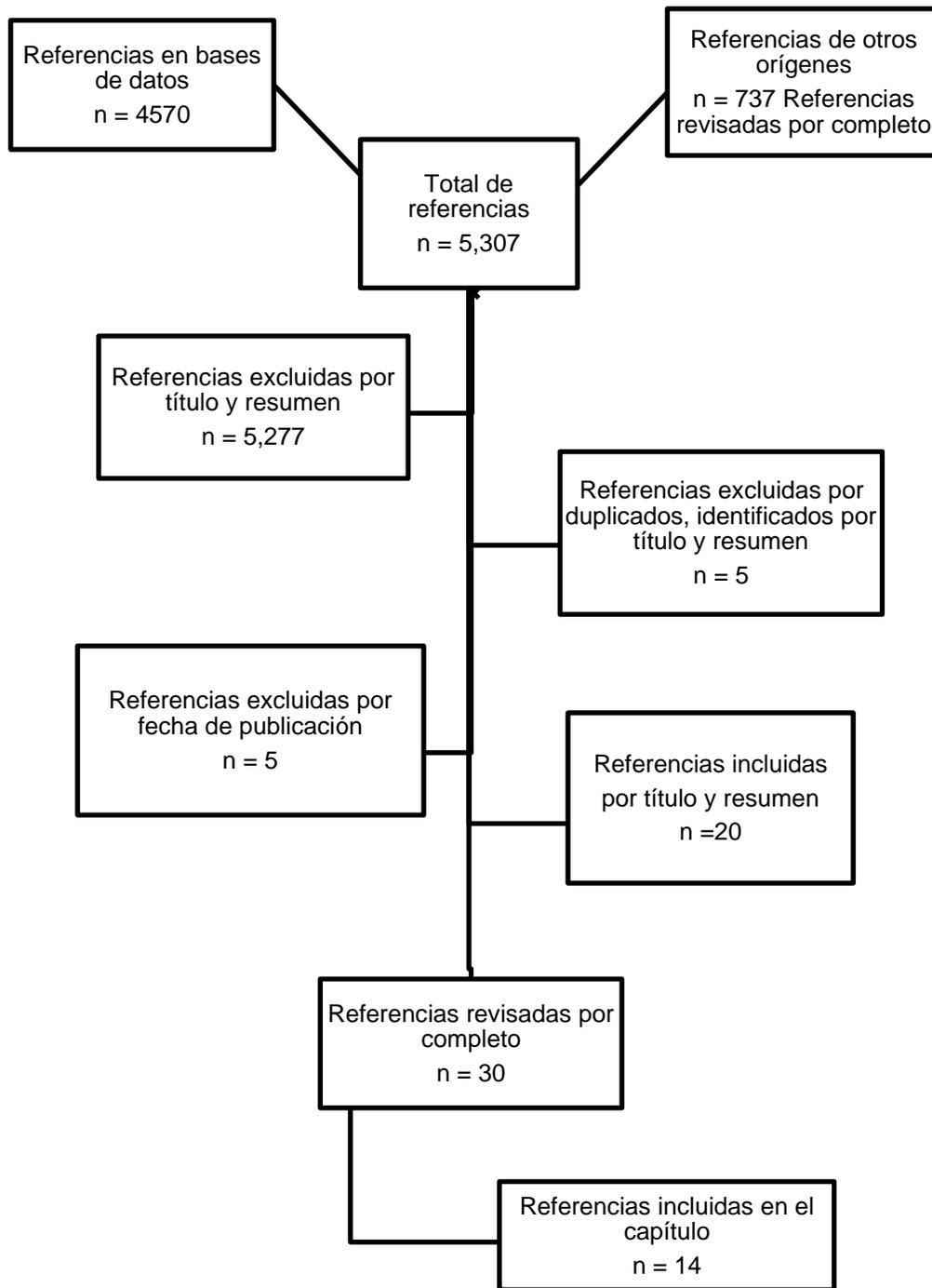
Fuente: Resultados de revisión documental del capítulo 2, elaboración propia 2020.

Anexo 8: Flujoograma de selección de estudios del capítulo 3



Fuente: Resultados de revisión documental del capítulo 3, elaboración propia 2020.

Anexo 9: Flujograma de selección de estudios del capítulo 4



Fuente: Resultados de revisión documental del capítulo 4, elaboración propia 2020.