



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología
"Isidro Espinosa de los Reyes"
Dirección de Ginecología y Obstetricia

**Manejo de la Infección por VPH en Tracto Genital
Inferior en la Paciente Adolescente en el
INPer IER**

TESIS

Que para obtener el título de:
Especialista en Ginecología y Obstetricia

PRESENTA

Dra. NADIA ESPINOSA PINEDA

Dr. RUBÉN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

Dr. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN
DIRECTOR DE TESIS

Dr. SALVADOR ESPINO Y SOSA
ASESOR METODOLÓGICO



MEXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. CARLOS RAMÍREZ ISARRARAZ
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA

DR. RUBÉN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN
DIRECTOR DE TESIS

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
ASESOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a quienes debo mis virtudes, pero no así mis defectos. Gracias por haberme dado el mejor regalo que jamás pude haber recibido: Su amor, su confianza y apoyo incondicional.

A ti mamá por forjar mi carácter, por preocuparte siempre en darme una educación y por enseñarme a resistir, persistir e insistir en mis metas.

A ti papá por permitirme realizar mis sueños y por ser el mejor ejemplo en mi vida.

A mis amigos, Lety, Alberto, Canseco, Karina y Emilio José por su constante apoyo y ayuda, sin las cuales, no hubiera sido posible la terminación de esta tesis.

A mi compañeros, por los momentos tan divertidos en las guardias y por formar parte de mis mejores anécdotas en el trabajo, que si no fuera por ustedes no hubiera disfrutado tantas horas sin dormir. Les estaré agradecida de corazón durante mi corta o larga vida.

A mis maestros, a cada uno le agradezco el tiempo que ocuparon en mi educación, sus consejos y los conocimientos que me inculcaron en estos 4 años de formación académica. Gracias a los que creyeron en mi y compartieron la enseñanza que nos brinda cada paciente del Instituto y sobre todo por permitirme aprender de ustedes en cada procedimiento quirúrgico.

“En esta vida sólo hay dos acontecimientos inevitables: nacer y morir. Todo lo que suceda entre ambos extremos es lo que marca la diferencia entre quiénes somos y el legado que dejamos a los nuestros.”

Arón Gilbert

“El hombre es dueño de sus pensamientos y esclavo de sus palabras”

Proverbio árabe

“Si bien es indudable que no tenemos a nadie y que nadie debería creer que nos tiene, en este recorrido descubrí que existen los compañeros de ruta”. Esas personas que por algún motivo influyeron en mis decisiones y bien o mal me encaminaron hasta la terminación de este proyecto.

Jorge Bucay

Índice

Índice	5
Marco teórico	6
Definición de Adolescente	6
Incidencia y prevalencia del Virus del Papiloma Humano	6
Epidemiología.....	8
Historia natural del VPH.....	9
Factores de riesgo en la adolescente.....	14
Respuesta inmune y adolescencia.....	16
Manejo de las Lesiones intraepiteliales en adolescentes	16
Transmisión vertical del VPH (Madre a Hijo).....	22
Manejo de la Embarazada con Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).....	23
Condilomatosis vulvar	24
Planteamiento del problema	26
Justificación del problema	26
Objetivos	27
Objetivo General	27
Objetivos Especificos	27
Diseño del estudio	28
Tipo de Investigación.....	28
Tipo de Diseño	28
Características del estudio	28
Metodología	28
Lugar y Duración.....	28
Universo, población y muestra	28
Criterios de selección	28
Criterios de inclusión.....	28
Criterios de exclusión:.....	28
VARIABLES del estudio	29
Análisis Estadístico	33
Resultados	34
Discusión	40
Conclusión	42
ANEXOS	44
Sistema Bethesda 2001	44
Notificación del estudio colposcópico según la Norma Oficial Mexicana:	45
Indicaciones de la colposcopia de acuerdo al Consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) en el 2001:	46
Bibliografía	47

Marco teórico

Definición de Adolescente

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la adolescencia como la etapa que transcurre entre los 11 y 19 años. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) la divide en tres períodos distintos, precoz (de los 10 a 14 años), medio (de los 15 a 17 años) y tardío (de los 18 a 19 años), cada uno de ellos marcado por un conjunto de características biológicas, psicológicas y sociales, en la que se experimentan cambios rápidos del tamaño, la forma y la fisiología corporal.

Incidencia y prevalencia del Virus del Papiloma Humano

En la literatura se reportan diferentes incidencias de las infecciones causadas por Virus del Papiloma Humano (VPH), estas diferencias son el resultado de la variabilidad en los grupos de edad estudiados por cada autor, además de las prácticas sexuales de cada población y la frecuencia de infecciones por VPH entre las parejas de las adolescentes incluidas en dichos estudios. Sin embargo, hay un acuerdo general entre todos los autores donde la infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo,¹ además de ser necesariamente un factor para desarrollar una neoplasia intraepitelial cervical.² Actualmente se estima que 20 millones de americanos por año están infectados por VPH y de estos, 5.5 millones de nuevos casos anuales se diagnostican en Estados Unidos, con una estimación promedio de infección en adolescentes de 74%.³

La prevalencia de la infección genital por todos los tipos de VPH en adolescentes sexualmente activas, oscila del 20 al 84%^{4,5,20} y es muy dependiente del país en estudio.

Un punto importante a mencionar es que, en las adolescentes la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y son eliminadas rápidamente por el sistema inmune.^{4,6} De hecho la progresión a una lesión de alto grado es baja, solo ocurre en 2.4 a 5% de las pacientes.⁷

Moscicki et al.⁸ muestran que el 61% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) en adolescentes remiten en un periodo de 12 meses y hasta el

91% de estas lesiones lo hacen a los 36 meses de seguimiento, con una probabilidad de progresión a lesión de alto grado de hasta 3% en un período de seguimiento a 36 meses. A diferencia de las mujeres mayores de 30 años donde el 20 a 40% de las lesiones progresan a lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIEAG) en un lapso hasta de 5 años a partir de la lesión inicial, con solo un 50 a 60% de regresión espontánea.⁹

En una revisión del 2004 realizada por Bartholomew⁷ se menciona que la mayor prevalencia de la infección del VPH se presenta en mujeres entre los 20 y 24 años y que esta disminuye con la edad. Giuliano et al.¹⁰ reportan una incidencia de 0.59% por mes para VPH tipo 16, en comparación con Franco et al.¹¹ que reportan una incidencia de 0.16% por mes entre mujeres de 18 y 34 años.

Entre adolescentes el promedio de persistencia de VPH reportado en la literatura va del 0.55 al 37.8%.^{11, 12} con una probabilidad de persistencia de los cambios displásicos en la citología de 51% a un año. En un estudio realizado por Simsir et al¹³ en el que evaluaron 524 citologías de adolescentes sexualmente activas comparado con citologías de mujeres adultas concluyeron que las anomalías citológicas son mas comunes en las adolescentes que en la población adulta, con una prevalencia significativamente mas elevada para LEIBG. En adolescentes el porcentaje de Células Escamosas Atípicas de significado incierto (ASCUS) va del 7 al 16%, la LIEBG del 3 al 13% y la LIEAG del 0.2 al 3%, siendo la incidencia de cáncer cervical en niñas entre 10 y 14 años de 0 /100 000 pacientes por año y de 1.7 / 100 000 pacientes entre 15 y 19 años.^{13, 14}

Para el 2004 el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos reporta que no hay casos de Cáncer Cervicouterino (CaCu) en mujeres menores de 20 años.¹⁵ Sin embargo en un boletín del American College of Obstetrician and Gynecologist (ACOG) 2009² se reporta que el 0.1% de casos de CaCu ocurren antes de los 21 años. El centro de prevención y control de enfermedades entre el 2002 y 2006 identificaron 1 a 2 casos de CaCu por 1,000,000 mujeres

entre 15 y 19 años. Lo que apoya la baja probabilidad de que una adolescente persista con una lesión de bajo grado y progrese a una lesión de alto grado, además de que la progresión está asociada a los tipos oncogénicos de VPH y a la inmunidad celular de las pacientes.⁴

Epidemiología

En los últimos años se ha demostrado que la mayoría de los casos de cáncer cervical están vinculados fuertemente al VPH y aunque el CaCu es extremadamente raro en adolescentes, las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (NIC) no son tan infrecuentes, de hecho la incidencia en los últimos años ha ido en aumento entre los 11 y 21 años. Esto se ha asociado al aumento en el número de parejas sexuales (masculinas) que tiene una adolescente y en la mayor incidencia de infección por VPH.¹ Giuliano et al.¹⁰ reportan un OR 2.39; 95% IC (1.20 - 4.76) lo que significa que el riesgo de adquirir una infección por un nuevo VPH incrementa 1.39 veces por cada nueva pareja sexual. Las clínicas de medicina preventiva en Estados Unidos reportan que más del 70% de las jóvenes, para los 17 años ya tuvieron relaciones sexuales⁵ y 6.6% inician a partir de los 13 años.^{5,7} Bartholomew et al.⁷ reportan que durante la preparatoria el 14% de las adolescentes tienen 4 o más parejas sexuales.

En México, la Asociación Mexicana de Obstetricia y Ginecología Infanto-Juvenil reporta que el 14.4% de las adolescentes inicia su vida sexual a edades tempranas con un aumento considerable conforme aumenta la edad, de los 12 a 15 años 2 % de los adolescentes inician vida sexual, mientras que de los 16 a 19 años son el 29.6%.¹⁶

En el año 2001 en la clínica de adolescencia del INPerIER se reportaron los principales patógenos asociados a infección cervicovaginal en un estudio retrospectivo de 899 casos de pacientes embarazadas menores de 16 años, atendidas durante los años 1999 y 2000. Las infecciones de transmisión sexual en mujeres adolescentes más frecuentes fueron Gardnerella vaginales 28.2%,

Candida albicans 16.8% y en tercer lugar de frecuencia VPH 4.6%. sin embargo no se busco intencionadamente la IVPH.¹⁷

En México, las mujeres de comunidades rurales han sido identificadas como las que menos acuden a la toma de la citología cervical, además son las que menos cumplen el seguimiento de un resultado citológico anormal. Wetzel et al¹⁸ en el 2007 realizaron un estudio en adolescentes sexualmente activos, donde encontraron que el 87% no había oído hablar del VPH, y sólo 39% comprendía la razón de la prueba de Papanicolaou, por lo que esta puede ser una de las causas de incumplimiento a la consulta de seguimiento. Por otra parte Kahn J et al¹⁹ y el ACOG 2004¹⁵ encuentran que el porcentaje de incumplimiento va desde un 26 a 66% y en la mayoría de los casos esta asociado a pacientes adolescentes, a un bajo nivel de educación, estado civil (soltera), carecer de un seguro médico, del estado de salud con el que se encuentre la paciente así como el pobre entendimiento del significado de la enfermedad. Esta es la razón por lo que muchos médicos justifican el manejo de ver y tratar, lo que conlleva a formular un problema prioritario de salud en nuestro país, en especial en entidades con menor desarrollo económico y social.²⁰

Historia natural del VPH

El virus del papiloma humano es un virus ADN icosaédrico con doble cadena, sin envoltura, de 55 nm de diámetro, perteneciente a la familia Papovirus. El genoma de todos los virus consta de aproximadamente 8,000 pares de bases, incluidos dentro de una cubierta proteínica llamada cápside de 2 nm de espesor. Esta cápside está constituida por dos proteínas estructurales: La proteína mayor (L1) que constituye el 95% de la proteína total, altamente antigénica y una proteína menor (L2) que constituye menos de 5% de la cápside, poco antigénica.^{21, 22}

El genoma viral se divide en una región temprana (E) que codifica los genes necesarios para la transcripción, replicación viral y la transformación celular y

una región tardía (L) que codifica las proteínas de la cápside viral y, una región no codificante (NC) encargada de la transcripción y replicación viral.¹⁷

De los genes tempranos, tienen especial interés, E6 y E7 que son los oncogenes (que estimulan el crecimiento y la transformación celular neoplásica) y E2 que regula la transcripción y replicación viral y que, si funciona correctamente, mantiene inhibidos a E6 y E7.^{23, 1}

En la actualidad se han identificado más de 120 tipos de HPV.²⁴ Se considera un nuevo tipo cuando éste difiere más de 10% de la secuencia correspondiente de otros tipos de VPH conocidos. De estos se han tipificado hasta 30 que infectan el tracto genital inferior y el resto infectan superficies cutáneas.²²

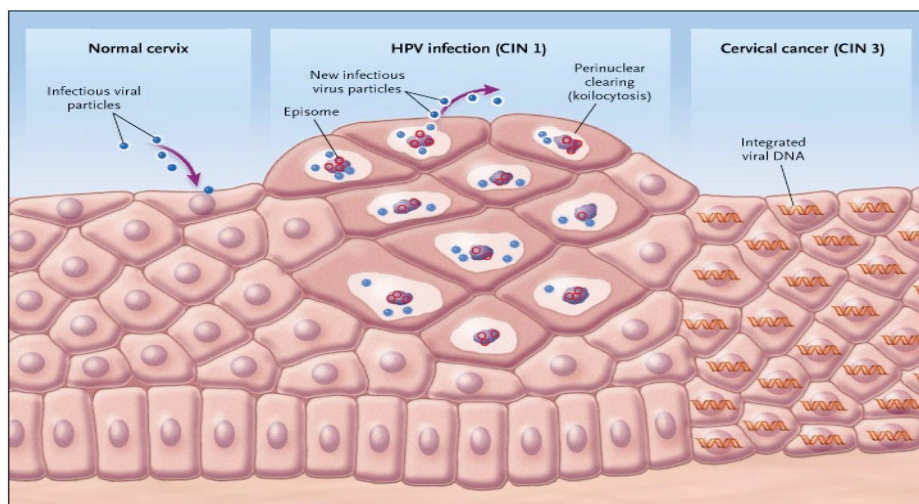
Los papilomavirus se clasifican según:

- La especie que infectan
- El sitio de infección
 - Cutáneo (cutaneotrópico)
 - Mucosas (mucosotrópico)
- En relación con su potencial oncogénico^{10, 25}
 - De alto riesgo oncogénico asociados al cáncer cervical, anogenital y cáncer de cabeza y cuello. De estos los tipos mas frecuentes son el VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 73, 82 y 83.
 - De bajo riesgo oncogénico asociados a verrugas anogenitales y papilomatosis laríngea. De estos los tipos mas frecuentemente vinculados se encuentran el VPH 6, 11, 40, 42, 53, 54, 57, 66 y 84.

Los tipos específicos de VPH que causan la mayoría de las infecciones detectadas en pacientes con CaCu invasor son 16, 18, 31 y 45.¹⁰ y el VPH 6 y 11 se asocian mas comúnmente a la papilomatosis laríngea y los condilomas genitales.²⁵

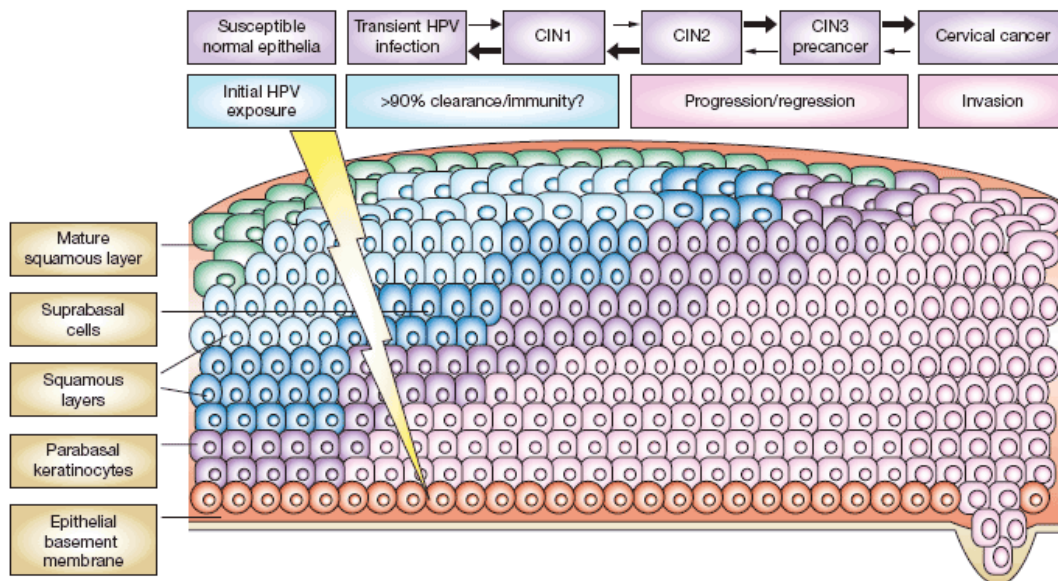
El VPH llega al tracto genital inferior durante la actividad sexual y para que infecte al hospedero y la infección se haga efectiva necesita alcanzar las células basales del epitelio escamoso, ya sea mediante micro abrasiones epiteliales o traumatismos durante el coito.

El virus penetra a las células epiteliales basales, el ADN se libera para integrarse a la célula huésped y entra a su núcleo donde se realiza la replicación viral y se queda todo el tiempo en el intraepitelio donde se mantiene en forma de plásmido extracromosoma (Episoma). Durante la penetración viral a queratinocitos basales, se inicia la expresión de genes virales tempranos (E1, E2). Las células huésped más las proteínas virales E1 y E2 facilitan la replicación del genoma viral de 20 a 100 copias por célula, se amplifican hasta dar 200 a 1000 copias por célula.²¹



Adaptado de Goodman, A. et al. N Engl J Med 2003;349:1555-1564

El ciclo de vida del HPV está vinculado a la diferenciación del queratinocito (célula huésped de la infección). Este ciclo de vida en la célula infectada se divide en una etapa temprana, relacionada con un bajo grado de replicación viral en las células basales y en una etapa tardía que ocurre en las células epiteliales escamosas diferenciadas, asociada con la expresión tardía del gen, síntesis de proteínas de la cápside, síntesis de ADN viral y la formación de partículas virales.¹⁷



Adaptado del Na Clin Pract Oncol @2007 Nature Publishing Group

Posteriormente se da la integración del ADN viral al genoma celular, la cual es necesaria para el desarrollo de células tumorales. Cuando la integración viral ocurre, el genoma del VPH rompe en la región E2, resultando en una disrupción física del gen E2 y pérdida de sus funciones permitiendo la activación de E6 y E7.¹⁷

Los productos de los genes E6 y E7 de los virus de alto riesgo, pero no los de bajo riesgo, funcionalmente inactivan los productos de dos importantes genes de supresión tumoral (p53 y pRB).²⁶

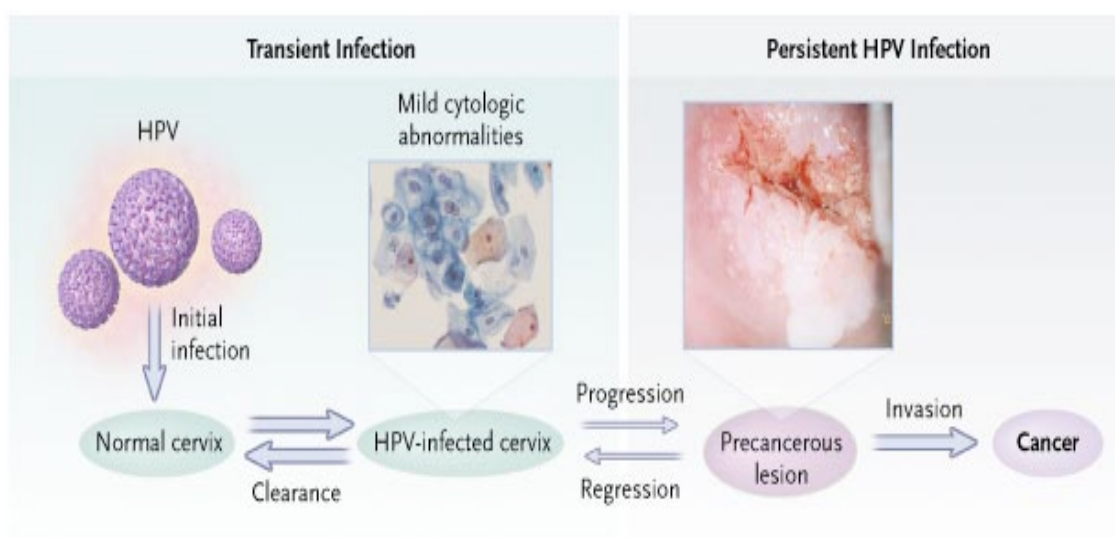
El E6 se une al gen supresor de tumor p53 e induce degradación. El E7 se une a otro gen supresor de tumores, el producto de retinoblastoma pRb y altera su estado de fosforilación, que al igual que P53 participa en el control del ciclo celular. Solo el gen E7 puede inmortalizar a los queratinocitos, mientras que el E6 potencializa la efectividad del E7. En condiciones normales, estos genes de supresión tumoral, p53 y pRB, son producidos cuando existe un daño en el ADN de la célula o cuando los oncogenes someten a la célula a un estado de replicación continua o apoptosis. La unión del E7 al pRB resulta en la activación de la proteína 16 y la ciclina E, ambas condicionan a la célula a entrar de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, lo cual lleva a una etapa descontrolada de proliferación celular y el desarrollo eventual de neoplasia cervical.^{4, 21, 26}

Una vez que el virus penetra en el epitelio cervical tiene 3 formas de presentación²⁷ :

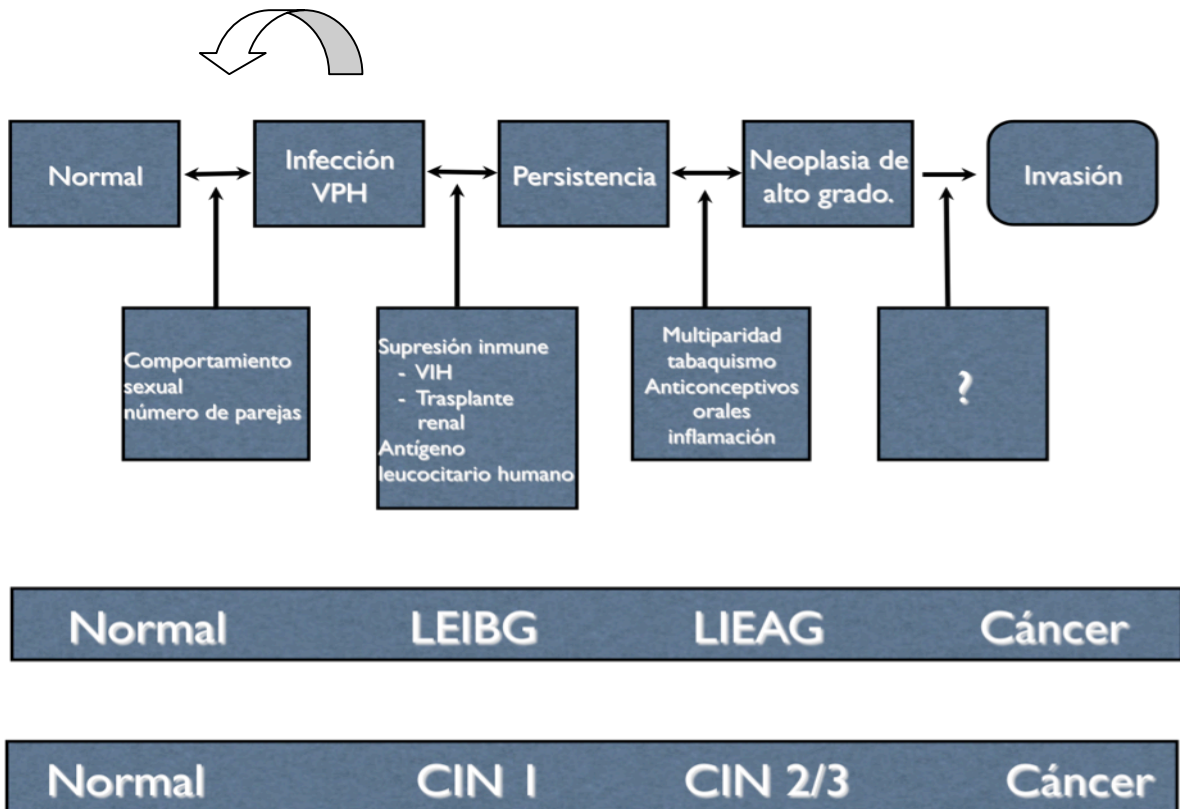
- *Infección latente* - en la cual el virus se encuentra inactivo sin ser detectado por citología ni por clínica, demostrada con pruebas de hibridación, en este momento no es contagioso, solo está en replicación viral.
- *Infección subclínica* - caracterizada por la expresión viral y crecimiento celular. Se identifica por colposcopia o estudio histopatológico.
- *Infección clínica* – son imágenes claras a simple vista como condilomas acuminados, LEIAG o cáncer.

Estas infecciones también tienen ciertas características que determinan la evolución^{22, 27}:

- Regresión – Es cuando no se puede detectar evidencia de lesión por VPH a la exploración clínica en la primera consulta, a pesar de tener citologías y o biopsias positivas de infección.
- Persistencia – Lesiones cervicales por VPH que persisten durante todo el periodo de observación (sin signos de regresión ni evidencia de progresión).
- Progresión – Es definida como el avance de la lesión leve hacia una mas grave, siempre confirmado por estudio histopatológico.



Adaptado de Wright, T. C. et al. N Engl J Med 2003;348:489-490



Historia natural del VPH asociada a cáncer cervical.

Adaptado de Gravitt P et al. ²⁸

Factores de riesgo en la adolescente

Actualmente es concluyente que la IVPH es un factor determinante para el desarrollo de CaCu y que hasta el 99% de las LEIAG presentan la infección, tomando a este como el principal factor etiológico de la enfermedad. El tipo de VPH y la persistencia de la infección son tal vez los determinantes más importantes en la progresión de la enfermedad agregando que los cambios fisiológicos que ocurren en el cérvix a esta edad lo hacen más vulnerable a la IVPH. ¹⁵

Sin embargo, hay otros factores de riesgo condicionantes en la adolescente para adquirir infección por VPH, estos son: ^{7, 22, 15}

- Primera relación sexual a edad temprana
- Múltiples parejas sexuales
- Uso infrecuente de anticonceptivos de barrera (preservativos)
- Susceptibilidad del epitelio cervical en la adolescente
- Historia de infecciones de transmisión sexual (ITS)

- Tabaquismo y drogadicción.
- Enfermedades que comprometen el sistema inmune.
- Comportamiento sexual de la pareja masculina.
- El incumplimiento de las revisiones de seguimiento ginecológico

El tabaquismo es un cofactor para la persistencia de lesiones por VPH, ya que compromete el sistema inmune.² La nicotina y metabolitos se concentran en el moco cervical y en las fumadoras disminuyen las células de Langerhans cervicales que son necesarias para la presentación de antígenos y activación de células T. Puede ser que, como resultado de la inmunodeficiencia local cervical, se obstaculiza la respuesta celular inmune por la infección del VPH. En un estudio retrospectivo en 210 pacientes adolescentes entre 12 y 21 años, se encontró que el tabaquismo tiene una asociación significativa con el progreso de la enfermedad a diferencia de las adolescentes que no fuman OR 2.17, 95% IC (1.03 - 4.55).²⁸

La utilización prolongada de anticonceptivos hormonales (más de 5 años) parece ser también un factor de riesgo porque favorece la persistencia del epitelio metaplásico inmaduro.

Es bien sabido que las enfermedades o condiciones que disminuyen la inmunocompetencia sistémica como VIH+, SIDA, quimioterapia antineoplásica, toma crónica de corticoesteroides, enfermedades autoinmunes, etc., constituyen factores de riesgo para los cánceres epidermoides y sus lesiones precursoras. Igualmente, la ingesta deficiente de antioxidantes (folatos y vitaminas A, C y E), que alteran la inmunidad celular regional, son factores de riesgo^{20, 4, 15}

Las bases de datos sugieren que la mayoría de las lesiones intraepiteliales de bajo grado regresan espontáneamente en jóvenes inmunocompetentes. Por lo que el factor modulador final es la respuesta inmune del huésped que determina la persistencia o la eliminación viral, por lo que esta podría ser mas importante que la historia natural y el comportamiento del VPH.^{6,7,14}

La infección es fácilmente transmitida durante el acto sexual. Muchas mujeres, especialmente las adolescentes tienen una respuesta inmune efectiva para quitar la infección o disminuir la carga viral a niveles indetectables en un promedio de 8 a 24 meses.² Moscicki et al.⁴ son quienes definen remisión de la infección cuando se obtiene el resultado de 3 estudios negativos para VPH, de forma consecutivos, en el lapso de 3 años. Giuliano et al.¹⁰ encuentran que en adolescentes la remisión en VPH oncogénicos es de hasta 7 meses y en VPH no oncogénicos la remisión va de 8.2 a 4.3 meses.^{10,29}

Respuesta inmune y adolescencia

El sistema inmune es mas inmaduro en los primeros años de vida, durante la adolescencia se sufren numerosos cambios fisiológicos y un crecimiento acelerado en periodos cortos por lo que el sistema inmune tiene ciertas diferencias al de la mujer adulta, estas son¹⁷ :

- a) Menor producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, IL4 y IL5, así como una menor proliferación de linfocitos, quizá esta sea la causa por lo que a la mujer adolescente se le ha considerado más vulnerable a la IVPH.
- b) Durante la adolescencia el epitelio columnar persiste a nivel exocervical, lo que incrementa el riesgo de adquisición de infecciones de transmisión sexual como Chlamydia trachomatis y Neisseria gonorrhoeae.
- c) Desequilibrio en la proliferación de lactobacillus sp que son flora protectores de la vagina, por lo que la disminución de estos favorece las infecciones del tipo Cándida y procesos inflamatorios locales que propician la adquisición de otras infecciones de transmisión sexual.

Manejo de las Lesiones intraepiteliales en adolescentes

La ASCCP (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical) en el 2006 convocó una conferencia nacional entre las principales academias (American Cancer Society, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Preventive Medicine, American Medical Association the Canadian Task Force on Preventive Health care, American

Academy of Pediatrics) con el objetivo de evaluar la literatura disponible y establecer pautas de manejo basados en evidencia.¹ Estos lineamientos descritos a continuación no sustituyen el juicio clínico, sino son sugerencias y opciones disponibles en la literatura para brindar un mejor manejo a las pacientes adolescentes.

1. ¿El primer punto a tratar es cuándo debe iniciarse el tamizaje para cáncer cervical en las pacientes adolescentes?

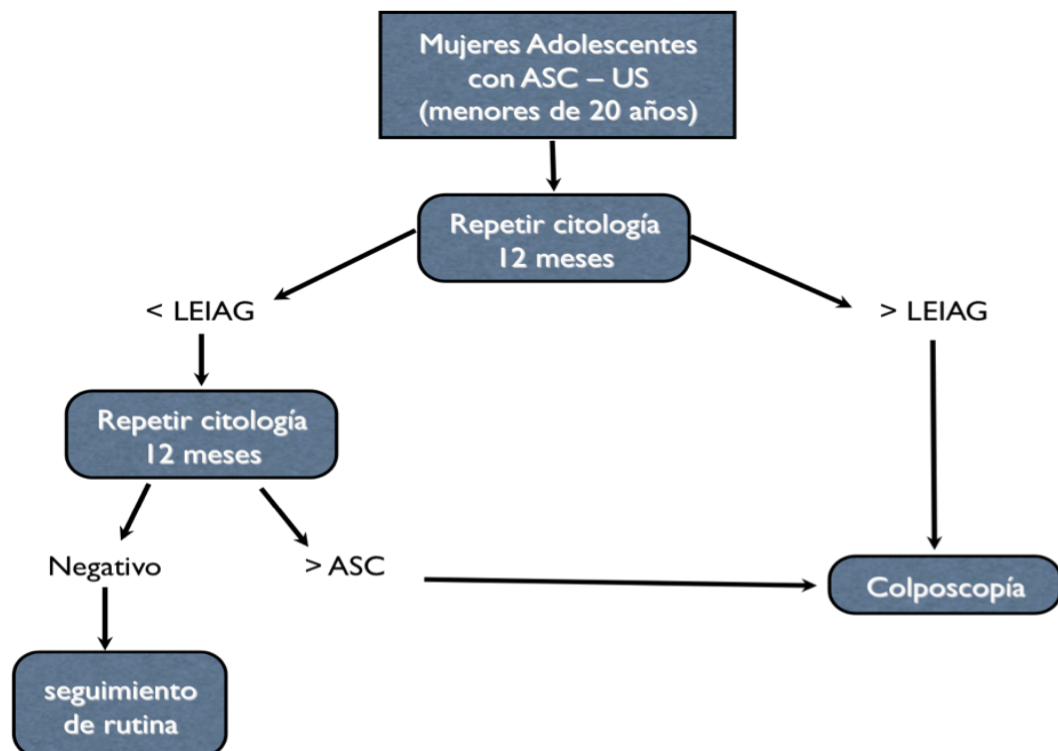
La Sociedad Americana de Cancerología en el 2002 y los Servicios Preventivos del Gobierno de Estados Unidos en el 2003 recomiendan iniciar el tamizaje aproximadamente 3 años después del inicio de relaciones sexuales vaginales o antes de los 21 años de edad. Esta recomendación es repetida por la Sociedad de Colposcopia y Patología Cervical en el 2006. Sin embargo en el 2009 el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia recomienda empezar las pruebas de tamizaje para cáncer cervical a partir de los 21 años sin importar la edad de inicio de actividad sexual. Cabe mencionar que tanto la citología de base líquida como la convencional son aceptados para el tamizaje.

La norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvicouterino (modificación del 31 de mayo del 2007) menciona en su apartado 8.1.1 que el personal de salud de primer contacto ofrecerá a toda mujer entre 25 a 64 años de edad, en especial a aquellas con factores de riesgo, la prueba de detección del CaCu y se le realizará a quien la solicite independientemente de su edad. En el apartado 5.2 nos mencionan que la prevención primaria y secundaria se llevará a cabo por medio de la vacunación y de la citología cervical, sin especificar edades.³⁰

2. En caso de una citología con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) durante la adolescencia se recomienda:

- Las adolescente (menores de 20 años) con ASCUS detectada por citología deben tener un seguimiento con citología cervical anual (BII).

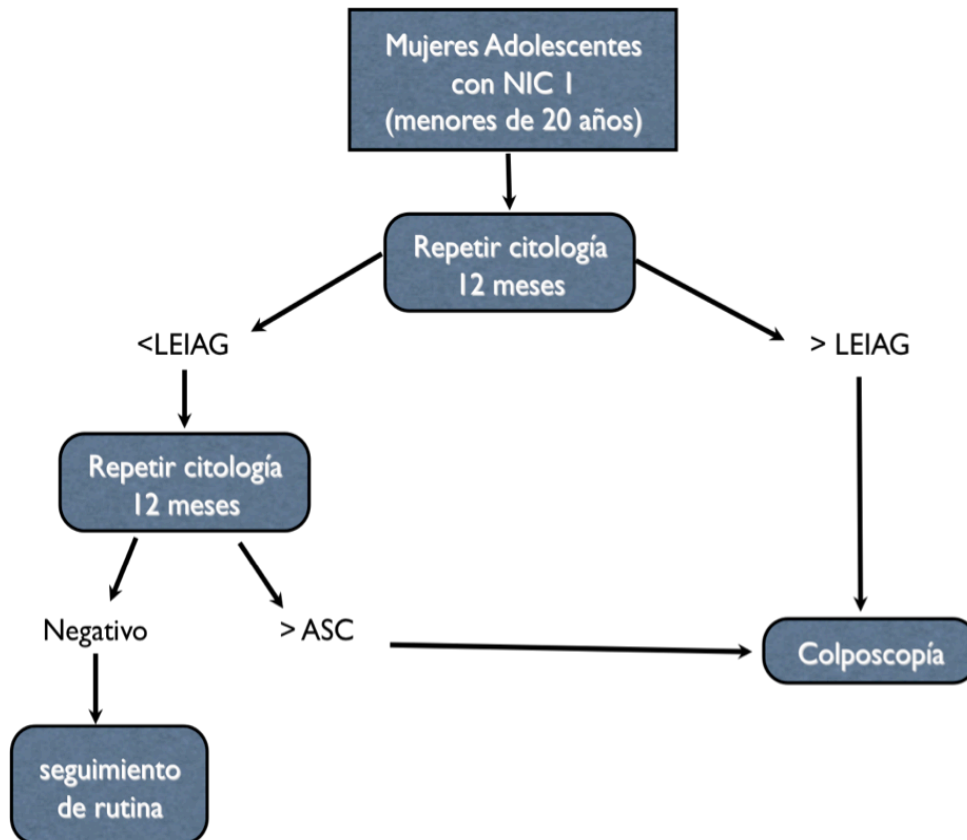
- Si a los 12 meses de seguimiento con citología, se detecta un resultado mayor a una LEIAG ó una Lesi[on intraepitelial escamosa sin poder excluir alto grado (ASC-H) se deberán referir a colposcopía para toma de biopsia (AII).
- Si la citología a los 12 meses es normal ó se encuentra LEIBG ó ASCUS, se recomienda continuar con monitoreo cada 12 meses.
- A los 24 meses de seguimiento, si continua con ASCUS o resultado mayor se deberán referir a colposcopía (AII).
- Si a los 24 meses de seguimiento, la citología reporta normal, se continua con el seguimiento de rutina.
- La prueba de ADN para VPH y colposcopía no se acepta para adolescentes con ASCUS (EII).
- Si la prueba de ADN para VPH se realiza inadvertidamente, los resultados no deberán influir en el manejo (EII).



Adaptado del American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2007

3. En caso de una citología con lesión intraepitelial de bajo grado (NIC I) durante la adolescencia se recomienda:

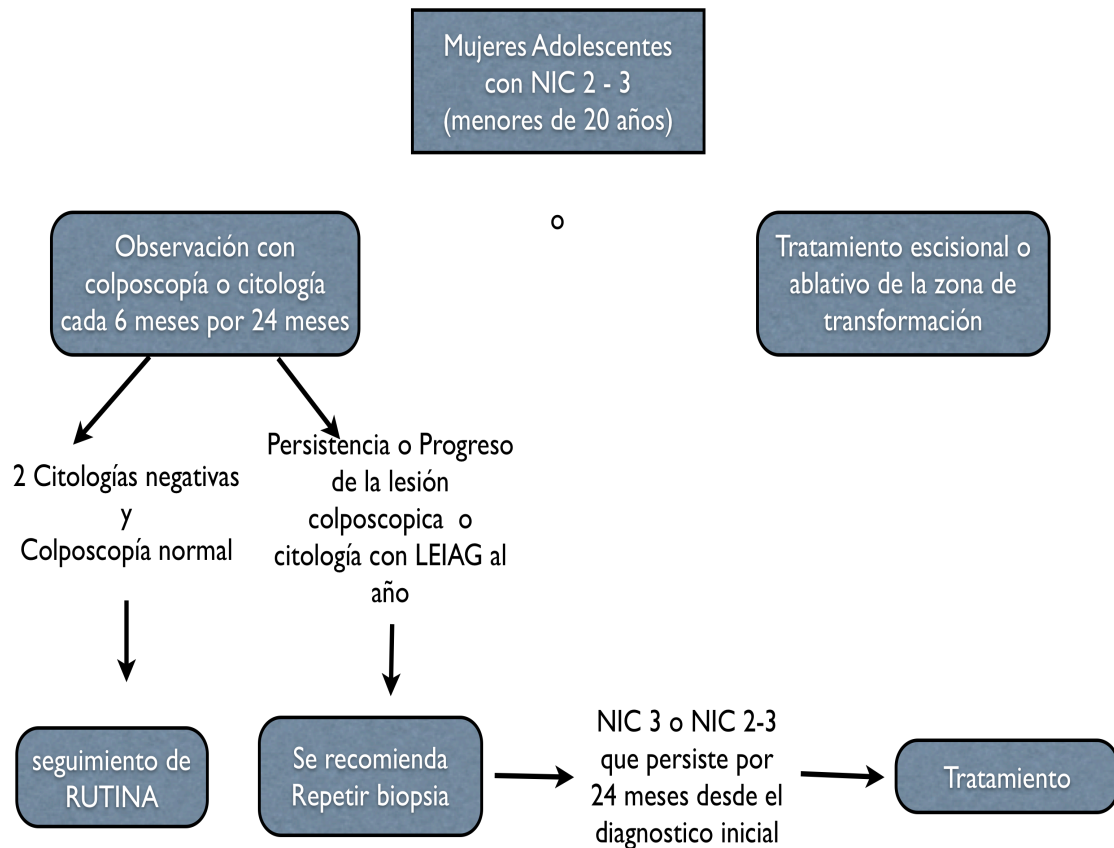
- En adolescentes con LEIBG (NIC I), se recomienda seguimiento anual con citología cervical por 2 años. (AII).
- Si a los 12 meses de seguimiento la nueva citología cervical reporta LEIAG o ASC-H se deberá referir a colposcopia. (AII)
- Pero si a los 12 meses la citología cervical se reporta normal o continua LEIBG o ASCUS, se recomienda nueva citología al año.
- Si a los 24 meses de seguimiento, la adolescente continua con LEIBG, ASCUS, ASC-H, LEIAG se deberá referir a colposcopia (AII).
- Pero si a los 24 meses del diagnóstico inicial, la citología continúa normal, se da el seguimiento de rutina.
- La prueba de ADN para VPH no es aceptable para adolescentes con LEIBG (EII).
- Si la prueba de ADN para VPH se realiza inadvertidamente, el resultado no deberá influir al manejo. (EII).



Adaptado del American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2007

4. En caso de una citología con lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2, 3) durante la adolescencia se recomienda:

- La posibilidad de un NIC 2 o 3 es del 15% a 30% de todas las citologías con resultado de LEIBG.
- A pesar de la edad, todas las LEIAG, se deben realizar colposcopia y biopsia de cualquier lesión. La diferencia con la mujer mayor es que la escisión electroquirúrgica de primera instancia no es aceptable en adolescentes con LEIAG (AII).
- Cuando NIC 2 ó 3 no se identifica histológicamente, la observación por hasta 24 meses usando colposcopia y citología cervical a intervalos de 6 meses es preferible (BIII).
- En circunstancias excepcionales, como NIC 3 o carcinoma in situ se recomienda el procedimiento escisional.
- Si la LEIAG persiste por 24 meses sin identificación de NIC 2 ó 3, el procedimiento escisional es recomendable (BIII).
- Después de 2 resultados negativos para lesión intraepitelial o malignidad por citología ó sin anormalidades colposcópicas en 2 ocasiones, puede retornarse a la rutina de tamizaje con citología recomendado (BII).
- El procedimiento escisional es recomendable para adolescentes y mujeres jóvenes con LEIAG, cuando la colposcopia es no satisfactoria o NIC de cualquier grado es identificado (BII).
- Para adolescentes y jóvenes con diagnóstico histológico de NIC 2,3, la observación por 24 meses usando colposcopia y citología con intervalos de 6 meses es aceptable, previo discusión y explicación de riesgos con la paciente.(BIII).
- Cuando el diagnóstico histológico es específico de NIC 2, la observación es preferible pero el tratamiento es aceptable. Cuando el diagnóstico es específico de NIC 3 o cuando la colposcopia es no satisfactoria, el tratamiento es recomendado (BIII).
- Si en la colposcopia aparecen lesiones de mayor grado, o si en la citología se reporta LEIAG, o las lesiones de alto grado persisten por colposcopia durante 1 año, se recomienda repetir la biopsia (BIII).
- El tratamiento se recomienda si NIC 3 se identifica subsecuentemente o si NIC 2,3 persiste por 24 meses después del diagnóstico inicial. (BII).



Adaptado del American Society for Colposcopy and Cervical Pathology 2007

Entre las adolescentes hay casos especiales para los cuales no hay suficiente evidencia para formular recomendaciones entre estas son:

- Pacientes con comportamientos sexuales alternos a la penetración peneana en vagina.
- Pacientes con historia de abuso sexual con penetración antes del inicio de la pubertad.
- Relaciones sexuales entre mujeres.
- Adolescentes embarazadas
- Adolescentes con condilomatosis vulvar
- Adolescentes con condilomatosis vulvar y embarazo.

- Existen circunstancias especiales durante la adolescencia en donde debe valorarse la realización de citología cervical de forma anual después de la primera relación sexual¹ :
 - Antecedente de abuso sexual.
 - Enfermedades que comprometen el sistema inmune (SIDA, Inmunodeficiencias, Lupus Eritematoso Sistémico, Insuficiencia renal crónica).
 - Pacientes bajo tratamiento que compromete el sistema inmune.

Transmisión vertical del VPH (Madre a Hijo)

La transmisión vertical madre – hijo, ocurre durante el paso del feto por el canal de parto infectado o por vía ascendente especialmente después de 6 horas de la ruptura prematura de membranas (RPM)^{31, 32} La frecuencia de transmisión vertical reportada en la literature va desde 1 a 5% hasta 40 a 80%.^{24,25,31,32} Sin embargo existe la sospecha de otras posibles rutas de transmisión, esto debido a que se ha detectado ADN de VPH en células mononucleares de sangre periférica de mujeres embarazadas, en sangre de cordón del neonato, secreciones orofaríngeas del RN, liquido amniótico, membranas amnióticas y células del trofoblasto siendo el infante obtenido por vía abdominal (cesárea electiva).^{25,24,32} Unas de las posibles teorías es la transmisión hematogena (transplacentaria in útero) y por vía fertilización (esperma infectado con VPH en fase latente).^{24,31,37}

Aun se siguen estudiando las vías de transmisión, ya que se reporta una discordancia de 9% hasta 58% entre el tipo de VPH del recién nacido (RN) y la madre, lo que podría sugerir que el RN no adquiere el VPH de la madre, si no que se podría tratar de una transmisión no sexual (autoinoculación por familiares o personal en contacto con el RN (contacto de piel a mucosa o indirecta por fomites).^{33,36,34}

Armstrong et al³⁵ consideran que la papilomatosis laríngea recurrente es una consecuencia de la transmisión vertical del VPH. En niños el tipo de VPH mas frecuente relacionado con papilomatosis laríngea recurrente, papilomatosis conjuntival y verrugas genitales es el VPH 6 y 11.^{33,36} Sin embargo el riesgo de desarrollar esta complicación en el RN es relativamente bajo, 1 de cada 100 exposiciones, además de que la persistencia de VPH en el infante es un evento raro.^{33,37}

Manejo de la Embarazada con Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).

El manejo de la embarazada con NIC esta basado en recomendación de expertos y estudios retrospectivos avalados por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP).

Estas recomendaciones nos dicen que el embarazo es un momento oportuno para tamizar a las mujeres que de otra manera no acuden de manera rutinaria a consulta. Por lo que el realizar la citología cervicovaginal en la primera consulta prenatal es una medida aceptable para investigar CaCu.²¹ Pero ya que las adolescentes tienen una alta incidencia de infección por VPH y NIC I, un riesgo muy bajo de desarrollar CaCu y sobre todo que no se ha demostrado que el embarazo altere la progresión de una neoplasia intraepitelial cervical ni que estas lesiones sean mas frecuentes en este periodo, sería posible aplicar diferentes criterios en el manejo de la adolescente embarazada con citología anormal.^{3,27,38}

Recomendaciones en el manejo de la embarazada con citología anormal.^{21,27}

1. La colposcopia se prefiere en embarazadas no adolescentes con LEIBG por citología (BII)
2. En mujeres con LEIBG, es aceptable diferir la colposcopia inicial hasta después de las 6 semanas postparto. (BIII)
3. El tratamiento de la NIC I en la embarazada no esta aceptado (EII)

4. El diagnóstico definitivo se establecerá con una revisión colposcópica de las 8 a 12 semanas posterior a la resolución del embarazo.
3. En caso de reportarse LEIAG por citología, se deberá realizar colposcopia. (AII)
4. Esta indicado realizar biopsia en caso de observar lesión probable de NIC 2, NIC 3 o cáncer. (BIII)
5. No es aceptado el cono excisional a menos que la invasión sea sospechosa por colposcopia, citología o biopsia. (EII)

*La Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 en su apartado 9.8 recomienda:*³⁰

0. Toda embarazada que presenta citología con LEIBG, LEIAG y/o cáncer invasor, pasará a la clínica de colposcopia para su estudio.
1. Que si no existe lesión, la paciente se revalorará a las 12 semanas del nacimiento del producto.
2. En caso de confirmación histopatológica de LEIBG y LEIAG, las paciente embarazadas permanecerán en vigilancia con citología y colposcopia cada 12 semanas y se programará su revaloración a las 12 semanas de ocurrido el nacimiento del producto.

Condilomatosis vulvar

La infección por VPH puede ser clínicamente evidente, esta se puede presentar como pequeños crecimientos verrucosos en la vulva que es el sitio más común de infección y se puede extender al introito vaginal, cérvix, paredes vaginales, perineo y en algunas pacientes formar grandes masas confluentes parecidas a una coliflor con base ancha.²¹ El crecimiento rápido puede ser particularmente notable en pacientes embarazadas y en mujeres con patologías que causen inmunosupresión. Generalmente el periodo de incubación de las verrugas genitales es entre 3 semanas y 18 meses con un promedio de 3 meses³⁹

Estudios recientes han estimado que 1% de la población sexualmente activa esta infectada de condilomas en tracto genital inferior, con 500,000 a 1 millón de nuevos casos por año.^{5,7} La frecuencia reportada de IVPH en adolescentes va desde 15 a 38%, con una mayor prevalencia de infección entre los 16 y 24 años y asociada fuertemente al número de parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, falta de uso de preservativo, tabaquismo y nivel de educación.⁴⁰ La mayoría de las verrugas genitales 90% son causadas por VPH de bajo riesgo 6 y 11.

Tanto los condilomas externos e internos necesitan tratamiento debido a que las lesiones persistentes son una fuente de infección tanto para la pareja como para el RN. Por lo que es apropiado examinar el cérvix y la vagina en individuos con condilomatosis genital y en caso de no contar con colposcopio una citología cervical generalmente es suficiente para la valoración clínica.⁴¹

En la actualidad la medida preventiva mas eficaz es la vacuna profiláctica que tiene un 95 a 99% de eficacia para prevenir infecciones por VPH 6 y 11.²

Planteamiento del problema

En la actualidad existe toda una población adolescente con IVPH que esta siendo manejada sin seguir una guía o Norma Oficial Mexicana, lo cual ocasiona una alta variabilidad en los criterios de manejo generando procedimientos innecesarios, un mal manejo de recursos y gastos injustificados para el sistema de salud, además de generar miedo, ansiedad y estrés psicológico en la adolescente.

Ante esta problemática surge la pregunta de cómo se maneja a la paciente adolescente con infección de VPH en el INPerIER y bajo qué criterios basan sus decisiones.

Justificación del problema

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual mas común a nivel mundial con una prevalencia de hasta 84% en la población adolescente. En Estados Unidos se presentan 5.5 millones de casos nuevos al año y se estima que 20 millones de americanos están infectados por VPH, de estos 74% corresponden a la población adolescente. Esto lo convierte en un problema de salud mundial.

Se sabe que esta infección genera un alto porcentaje de anormalidades en la citología cervicovaginal sin embargo estas anormalidades remiten de manera espontánea sin producir cambios neoplásicos. Por eso que el retraso de intervenciones quirúrgicas y/o colposcópicas de primera intención no afecta la severidad de las lesiones. Hay que tomar en cuenta el impacto clínico, emocional y psicológico que sufre una adolescente al ser etiquetada con una infección de transmisión sexual o un potencial cáncer, ya que podría generar en ellas ansiedad e inquietud por su propia imagen y sexualidad.

Si existiera una guía que norme la conducta terapéutica en la paciente adolescente con IVPH se disminuiría la cantidad de procedimientos

innecesarios y el impacto emocional en la paciente. La presente investigación es factible de realizarse en el INPerIER ya que se cuenta con la población específica a este estudio. Además la presente tesis puede servir de pauta para futuros trabajos sobre el tema y así contribuir a la creación de una guía de manejo de la paciente adolescente embarazada y no embarazada con IVPH.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas practicadas en pacientes adolescentes con infección por VPH en el INPerIER.

Objetivos Específicos

- ✓ Conocer en qué momento se inicia el tamizaje para el CaCu en las pacientes del INPerIER.
- ✓ Conocer qué manejo se dio en el INPerIER a las pacientes adolescentes con un resultado citológico anormal (ASCUS, LEIBG y LEIAG).
- ✓ Comparar el manejo del INPerIER con el Consenso de la ASCCP (Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical).
- ✓ Conocer el número de pacientes que con diagnóstico de LEI continuaron su seguimiento posterior a la resolución del embarazo.

Diseño del estudio

Tipo de Investigación

- Observacional

Tipo de Diseño

- Cohorte Simple
- Transversal

Características del estudio

- Descriptivo
- Prospectivo
- Retroelectivo

Metodología

Lugar y Duración

- Se realizó en el INPerIER del periodo comprendido del 1º de octubre del 2007 al 30 de abril del 2010

Universo, población y muestra

- Universo y población: Pacientes adolescentes del INPerIER que acudieron a revisión colposcópica
- Muestra: Se tomó una muestra no aleatoria de casos consecutivos de pacientes adolescentes con y sin infección por Virus del Papiloma Humano en tracto genital inferior. El muestreo fue temporal incluyendo pacientes que acudieron a consulta de colposcopía entre octubre 2007 y abril 2010.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes que acudieran al servicio de Oncología o Clínica del adolescente (edad comprendida entre 11 y 19 años) a realización de colposcopía.

Criterios de exclusión:

1. Ninguno.

Variables del estudio

En esta revisión se obtuvieron los resultados de las siguientes variables:

Edad, Escolaridad, Nivel socioeconómico, Tabaquismo, Drogadicción, Estado Civil, Paridad, Número de parejas sexuales, Métodos de planificación familiar, Antecedentes de enfermedades que comprometan el sistema inmune (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Lupus eritematoso sistémico, inmunodeficiencias primarias), Antecedentes de ITS (Ureaplasma, Mycoplasma, Chlamydia, Sífilis, Trichomona vaginalis, VIH), Tipo de lesión por VPH (Verrugas genitales, LEIBG, LEIAG), Tratamiento previo al ingreso al INPer, Motivos de envío al departamento de Oncología, Servicio que ofrece la atención médica (Departamento de Oncología, Clínica del Adolescente).

Sin embargo para fines de este estudio solo se desglosarán las variables necesarias para obtener los resultados de los objetivos previamente establecidos.

Edad de inicio de vida sexual activa

Definición Conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la primera relación sexual.

Definición Operacional: Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha en que tuvo su primera relación sexual.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua.

Edad a la que fue tomada la primera citología cervicovaginal:

Definición Conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta la realización de la primera citología cervicovaginal.

Definición Operacional: Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la primera citología cervicovaginal.

Tipo de Variable: Cuantitativa continua.

Diagnóstico histológico de la primera citología cervicovaginal

Definición Conceptual: Interpretación de la composición y estructuras microscópicas de la toma de muestra de la primera citología de las células endocervicales y exocervicales.

Definición Operacional: Interpretación histopatológica del estudio de las células cervicales que se recogen del cérvix de la primera citología cervicovaginal sin importar que la fuente fuere institucional o extrainstitucional.

Tipo de variable: Nominal Politómica

Niveles de medición:

- ✓ Negativo a células malignas con alteraciones inflamatorias inespecíficas
- ✓ Negativo a células malignas sin alteraciones aparentes
- ✓ Negativo a células malignas con cambios en la flora sugestivos de Gardnerella
- ✓ IVPH: Es la observación de coilocitos en la citología cervicovaginal
- ✓ NIC I: Crecimiento anormal en el tamaño, forma y número de las células en el tercio basal del epitelio cervical, secundaria a una infección por VPH
- ✓ NIC II: Crecimiento anormal en el tamaño, forma y número de las células hasta el tercio medio del epitelio cervical, secundaria a una infección por VPH
- ✓ NIC III: Crecimiento anormal en el tamaño, forma y número de las células hasta el tercio superficial del epitelio cervical, sin afectación de la membrana basal.

Tiempo transcurrido entre la 1ra citología anormal y la realización de la primera colposcopia

Definición Conceptual: Tiempo transcurrido entre el día que se realizó la primera citología cervical de la cual se obtuvo un resultado anormal y el día en que se realizó la primera colposcopia a la paciente.

Definición Operacional: Tiempo transcurrido en meses entre el día que se realizó la primera citología cervical con resultado anormal y el día en que se realizó la primera colposcopia a la paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa, continua

Estado de gravidez de la primera consulta de colposcopia en el INPer:

Definición conceptual: Es el estado fisiológico en el que se encuentra la mujer durante el periodo de estudio.

Definición operacional: Es el estado fisiológico en que se encuentra la adolescente en la primera consulta de colposcopia en el INPer ya sea en la clínica del adolescente o servicio de oncología.

Tipo de variable: Nominal politómica

Nivel de medición:

- ✓ Embarazo – Es el estado fisiológico de la mujer que se inicia con la fecundación y termina con el parto.
- ✓ Puerperio - Periodo que sigue al alumbramiento y en el cual los órganos genitales materno y el estado general vuelven a adquirir las características anteriores a la gestación y tiene una duración de 6 semanas o 42 días.
- ✓ Sin Embarazo, ni puerperio – Mujer que no se encuentra en ninguno de estos estados fisiológicos.

Manejo terapéutico de la paciente adolescente del INPerIER con diagnóstico de infección por VPH:

Definición Conceptual: Manejo terapéutico que se realiza

Definición Operacional: Manejo terapéutico que se realiza en el INPerIER a las adolescentes con diagnóstico de IVPH.

Tipo de variable: Nominal politómica

Nivel de medición:

- ✓ Vigilancia: No se realiza tratamiento quirúrgico, solo se da seguimiento conservador con colposcopia cada 6 meses.
- ✓ Cono cervical o Conización: Resección de la zona de transformación del cuello uterino con una profundidad no menor a 5mm con fines diagnósticos y/o terapéuticos.
- ✓ Crioterapia o Criocirugía: Aplicación de baja temperatura a un tejido hasta alcanzar el punto de congelación del agua intracelular produciendo la muerte celular.
- ✓ Electrocirugía y/o Esferolisis: Empleo de la corriente eléctrica alterna de alta frecuencia para escindir la zona de transformación y la lesión con una profundidad no menor de 5 mm.
- ✓ Láser (Light Amplification Stimulated Emission of Radiation): Uso de la energía fotónica para la destrucción o escisión de lesiones y/o la zona de transformación del cuello uterino con una profundidad no menor a 5 mm.

- ✓ Acido tricloroacético: Agente cáustico que destruye las verrugas por coagulación química de las proteínas. Utilizado en superficies queratinizadas o mucosas.
- ✓ Imiquimod 5%: Es un potente inductor de citoquinas proinflamatorias. Que destruye los queratinocitos infectados por VPH, indicado en verrugas genitales.
- ✓ 5 fluorouracilo: Es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ADN y ARN produce desequilibrio en el crecimiento celular y muerte. Se usa en el tratamiento de verrugas virales es de uso tópico o intralesional.

Seguimiento de las pacientes con lesión intraepitelial cervical:

Definición Conceptual: Periodicidad de la atención que se otorgó a la paciente con anomalías citológicas.

Definición Operacional: Periodicidad en meses con la que se le brindó atención a las pacientes con anomalías citológicas en el INPerIER.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición:

- ✓ Seguimiento colposcópico postparto entre 8 y 12 semanas: Definido como el control colposcópico que se realizó en pacientes con diagnóstico de LEI prenatal y perinatal, entre las 8 y 12 semanas posteriores a la resolución del evento obstétrico.
- ✓ Seguimiento colposcópico a los 6 meses: Definido como el control colposcópico a los 6 meses que se realizó el diagnóstico de LEI y/o tratamiento conservador.
- ✓ Seguimiento colposcópico a los 12 meses: Definido como el control colposcópico a los 12 meses que se realizó el diagnóstico de LEI y/o tratamiento conservador.
- ✓ Seguimiento colposcópico a los 18 meses: Definido como el control colposcópico a los 18 meses que se realizó el diagnóstico de LEI y/o tratamiento conservador.
- ✓ Seguimiento colposcópico a los 24 meses: Definido como el control colposcópico a los 24 meses que se realizó el diagnóstico de LEI y/o tratamiento conservador.
- ✓ Seguimiento con citología a los 12 meses: Definido como el control citológico tomado a los 12 meses posterior de un resultado por citología anormal.

- ✓ Seguimiento con citología a los 24 meses: Definido como el control citológico tomado a los 12 meses posterior de un resultado por citología anormal.

Diagnóstico de IVPH

Definición Conceptual: Hace referencia a los resultados anormales (IVPH, LEIBG, LEIAG) en las pruebas de Papanicolaou, ADN y Biopsia cervical.

Definición Operacional: Hace referencia a todas las adolescentes que con una citología, colposcopia, ADN o histológico se corrobora IVPH, LEIBG y LEIAG.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

Nivel de medición:

- ✓ Si: adolescente con citología, colposcopia, ADN o biopsia que confirmaba IVPH, LEIBG o LEIAG ya fuera diagnosticada en el INPer o extraINPer y también a todas aquellas que clínicamente tenían condilomatosis en genitales externos.
- ✓ No: ninguno de los estudios era positivo para IVPH, LEIBG o LEIAG

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para definir las variables poblacionales; media como medida de tendencia central y desviaciones estándar para variables cuantitativas continuas; medianas y desviaciones percentilares para variables cuantitativas discretas; y frecuencias para variables cualitativas nominales.

Resultados

Se revisaron los expedientes de las pacientes entre 11 y 19 años que acudieron a consulta de colposcopia desde octubre 2007 a abril del 2010, sin importar el departamento que brindara la atención medica (Clínica del Adolescente y /o el Departamento de Oncología). En total se obtuvieron 201 pacientes, de las cuales 102 (50.7%) fueron valoradas por Oncología, 72 (35.8%) en la clínica del Adolescente, 1 no se encontró la nota de la consulta y 27 pacientes (13.4%) fueron valoradas por ambos departamentos.

En la primera consulta a colposcopia, 112 (55.7%) se encontraban embarazadas, 24 (11.9%) en estado puerperal y 65 (32.3%) sin embarazo ni puerperio.

Los 3 principales motivos de referencia al Departamento de Oncología fueron: citología cervical anormal en un 34.9%, Condilomatosis vulvar 25.6% y Colposcopia cervical anormal 15.5%.

Tabla 1: Motivos de envío al Departamento de Oncología

	Número de pacientes	Porcentaje
Especuloscopia anormal	15	11.6
Condilomatosis en genitales externos	33	25.6
Citología CV con VPH o LEIBG	43	33.3
Citología CV con LEIAG	2	1.6
Colposcopia con condilomatosis mas LEI	3	2.3
Colposcopia con IVPH o LEI	17	13.2
Biopsia cervical con IVPH o LEIBG	12	9.3
Biopsia cervical con LEIAG o CACU	2	1.6
ADN positivo	2	1.6
Total	129	100

CV – cervicovaginal, LEI – Lesión intraepitelial, VPH – Virus del Papiloma Humano, LEIBG – Lesión intraepitelial de bajo grado, LEIAG – Lesión intraepitelial de alto grado.

Tabla 2: Características demográficas y factores de riesgo (N = 201):

Característica	Adolescente sin IVPH (N = 85)	Adolescente con IVPH (N= 116)	Porcentajes (%)
Edad (años)			
10 -14	20	8	13.9
15 - 17	57	54	55.2
18 - 19	8	54	30.8
Escolaridad			
Primaria	5	4	4.5
Secundaria	63	73	67.7
Preparatoria	17	39	27.9
IVSA (años)			
10 – 14	41	45	42.8
15 – 17	43	67	54.7
18 - 19	1	4	2.5
Número de PS			
1-2	75	87	80.6
> 3	10	29	19.4
Estados Civil			
Soltera	59	54	56.2
Unión libre	24	44	33.8
Casada	2	18	10
Paridad			
0	3	6	4.5
1	77	87	81.6
2	4	13	8.5
> 3	1	10	5.5
MPF (Preservativo)			
Si	18	28	22.9
No	67	88	77.1
Tabaquismo			
Si	8	30	18.9
No	77	86	81.1
Drogadicción			
Si	6	9	7.5
No	79	107	92.5
ITS asociadas			
Si	18	12	14.9
No	67	104	85.1
Enf. Asociadas			
Si	0	2	1.0
No	85	114	99.0

IVS – Inicio de vida sexual activa, PS- parejas sexuales, MPF – método de planificación familiar, ITS – Infección de transmisión sexual.

De los 201 expedientes revisados 116 (57.7%) adolescentes tuvieron el diagnóstico de IVPH, de los cuales solo se corroboró el diagnóstico en 76 casos 37.8% por el departamento de Oncología. De este 57.7%, el 13% ya había sido tratado fuera del Instituto y el 5.1% recibió tratamiento por el servicio de Infectología previo al envío al departamento de Oncología. (tabla 3)

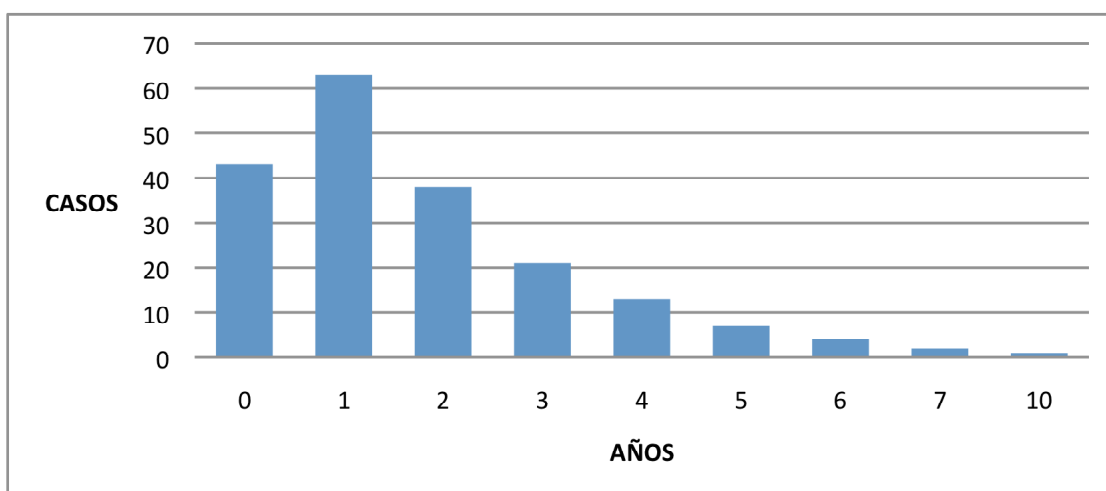
Tabla 3: *Tratamiento previo a la primera consulta de Colposcopia*

Tratamiento ExtraINPer	# Pacientes	Porcentaje
Crioterapia	5	4.3
Cono cervical	3	2.5
ATCA	6	5.1
LASER	1	0.8
Electrocirugía	4	3.4
5 fluorouracilo	2	1.7
Total	21	18.1

ATCA = ácido tricloroacético.

Se tomaron 194 citologías, la mayoría 63 (32.5%) se tomaron al año, 43 (22.2%) antes del año y 21 (10.8%) se tomaron a los 3 años de iniciar la vida sexual. (Gráfica 1)

Gráfica 1: *Años transcurridos entre el inicio de la vida sexual y la primera citología cervical.*



N= 194 pacientes, Media = 1.72, Desviación Estándar = 1.702.

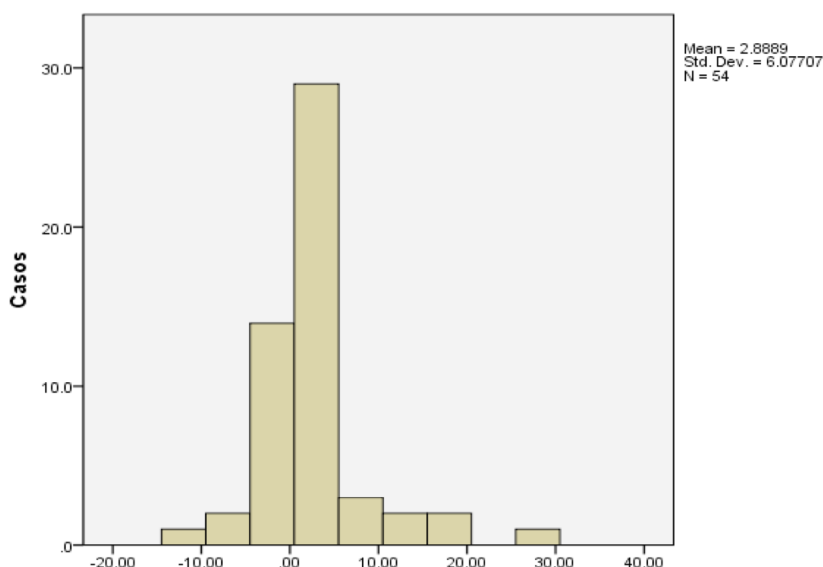
De las 7 pacientes que no se les tomó citología, 5 se les realizó colposcopia como estudio de tamizaje, los cuales se reportaron normales. En una paciente solo se realizó especuloscopia debido a que no se contaba con el material necesario en el servicio y en la otra paciente con diagnóstico de envío de condilomatosis no se encontró la nota en el expediente.

Tabla 4: Resultados de la primera citología

	# Pacientes	Porcentaje %
Normal	136	70.2
IVPH	15	7.7
NIC I	39	20.1
NIC II	2	1.0
NIC III	2	1.0
Total	194	100%

De las 54 pacientes con resultado de IVPH y NIC I por citología cervical enviadas a colposcopia solo se tomaron 17 biopsias, 4 de ellas confirmaron NIC I y 1 resultó NIC II. El manejo para una de las NIC I fue criocirugia y el resto (3 NIC I y el NIC II) se manejaron con vigilancia tanto colposcópica como por citología.

Gráfica 2: Tiempo transcurrido en meses entre la primera Citología anormal (IVPH, ASCUS o LEIBG) y la realización de la primera Colposcopia.



De las 4 pacientes con resultado de lesión de alto grado por citología, 2 se reportaron como NIC II por citología y no se corroboraron por colposcopia por lo que no se tomó biopsia. De las 2 con NIC III en una el diagnóstico por colposcopia y biopsia fue de NIC I, se manejo con láser y remitió la lesión a los 2 años; y la otra aún continua embarazada con plan de revisión posterior al parto.

De las pacientes valoradas en ambos servicios sin importar el resultado de la citología inicial (normal o anormal), en total solo se realizaron 187 colposcopias: 105 (56.1%) se reportaron normales, 6 (3.2%) con IVPH, 48 (25.7%) con NIC I, 2 (1.1%) con NIC II, 3 (1.6%) con NIC III y 23 (12.2%) con condilomatosis vulvar, 8 de ellas con enfermedad multicéntrica.

A las 53 NIC (I,II,III) se les tomó biopsia y solo 19 tuvieron una correlación colpohistopatológica, los resultados reportados fueron:

Tabla 5: Resultados de Biopsia

Resultado de biopsia	Frecuencia	Porcentaje %
Normal	3	5.7
IVPH	10	18.9
NIC I	17	32.1
NIC II	1	1.9
NIC III	1	.5
Metaplasia inmadura	1	1.9
Endocervicitis aguda	6	11.3
Endocervicitis Crónica	11	20.8
Condiloma atípico	2	3.8
Acantosis	1	1.9
Total	53	100%

De las 48 NIC I diagnosticadas por colposcopia, solo se corroboraron 16 por biopsia y uno fue condiloma atípico.

De la 5 pacientes que tuvieron LEIAG diagnosticado por colposcopia: 2 se reportaron como NIC II, ambos contaban con citología normal y en la biopsia se reporto endocervicitis crónica, por lo que actualmente continúan únicamente con vigilancia.

De las 3 con NIC III, 2 tenían citología negativa y la otra IVPH. Una la biopsia reportó endocervicitis crónica por lo que se mantuvo con seguimiento y tratamiento con ATCA a la lesión condilomatosa coexistente. La que tenía citología con IVPH, la biopsia reportó NIC II y la otra con citología negativa reportó NIC I ambas se mantuvieron en vigilancia. Y al final 2 de ellas se perdieron en el seguimiento, la otra continua en vigilancia.

El tratamiento que se dio al total de pacientes con diagnostico de IVPH en el INPerIER fue:

Tratamiento en el INPerIER	Frecuencia	Porcentaje
Vigilancia	67	57.7%
Criocirugía	6	5.1%
Esferolisis	2	1.7%
Láser	5	4.3%
ATCA	26	22.4%
Alta del servicio	10	8.6%
Total	116	100%

Con lo que respecta al seguimiento de las 17 pacientes con LIEBG diagnosticada por biopsia, todas acudieron a la valoración colposcópica entre 8 y 12 semanas posterior a la resolución del embarazo, y en el transcurso del seguimiento se fueron perdiendo acudiendo 8 a los 6 meses, 10 a los 12 meses, 9 a los 18 meses y 10 a los 24 meses. Solo a 10 pacientes se les tomó control citológico a los 12 y 18 meses.

Por lo que solo 10 completaron su seguimiento a 2 años. De éstas, 4 tuvieron una remisión espontánea sin recibir tratamiento quirúrgico, 1 fue tratada con láser, 2 con esferolisis, 1 con criocirugía, 1 con ácido tricloroacético y 1 persistió como LEIBG. El resto de las pacientes se perdieron en el seguimiento.

Discusión

El momento en que se inicia el tamizaje para CaCu en la adolescente en el INPerIER, tiene una media de 1 año 7 meses desde el comienzo de la vida sexual y solo el 10.8% fue tomada como lo recomienda la sociedad de Colposcopia y Patología Cervical desde el año 2006, 3 años después del inicio de la vida sexual. La razón para retardar la iniciación del examen citológico es reducir sobrediagnósticos y sobretratamientos en las anormalidades citológicas ya que éstas son 6 a 8 veces más frecuentes en adolescentes que en adultos, además que la mayoría son infecciones transitorias y de bajo riesgo que con un sistema inmune intacto se resolverá en un período de 24 meses.^{4,6,8,13,42} Como lo observado en esta revisión donde de 54 citologías cervicales con LEIBG solo se confirmó por biopsia el 7.4% y solo el 1.8% resultó un NIC II, que en la adolescente se comporta como NIC I, resolviéndose de forma espontánea en un 50 a 70%.^{6,7}

La causa de que no se observe la recomendación de la ASCCP respecto al momento del inicio del tamizaje pudiera ser el tipo de población que acude al INPerIER, adolescentes referidas con embarazo, con alguna patología crónica degenerativa, autoinmunitaria o con alguna infección de transmisión sexual. Inclusive el ACOG sugiere que el médico puede iniciar el examen más tempranamente, reconociendo la naturaleza impredecible en el seguimiento de las mujeres jóvenes.⁴³ Además, aunque no está establecido por la Norma Oficial Mexicana del NOM-007-SSA2-1993 de la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del Recién nacido ni por la *Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994*, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino, el realizar la citología cervical al inicio del control prenatal es un método para captar aquellas mujeres que de otra manera no acuden al ginecólogo.

El manejo que se dio a las pacientes adolescentes a quienes se les realizó citología cervical ExtraINPer o INPer cuyo resultado fuese LEIBG (IVPH o NIC I), LEIAG (NIC II o NIC III) y/o cáncer cervical invasor, independientemente del momento en el que se haya tomado la citología, fue enviarlas a valoración

colposcópica como lo indica la Norma Oficial Mexicana en el apartado 9.5.2. esta Norma no puntualiza si el manejo debiera ser diferente en la paciente adolescente como si lo hacen las guías de práctica de la ASCCP que recomiendan que toda adolescente con ASCUS o LEIBG se le debe dar seguimiento con citología anual por 2 años. Y solo en caso de que la lesión fuera mayor se referirá a colposcopia para toma de biopsia. Al igual que todas las LEIAG por citología, independientemente de la edad, se deberá realizar colposcopia y biopsia de cualquier lesión visible.^{21,27, 30}

La diferencia con la mujer mayor es que la escisión electroquirúrgica de primera instancia no es aceptada en la adolescente con LEIAG.^{1,21} En el INPeIER no se realizó ningún tratamiento excisional, al 11.1% se le dio tratamiento ablativo y al resto se le ofreció únicamente vigilancia. Llama la atención que solo el 18.8% cumplió el seguimiento a 2 años. Con un incumplimiento mayor que el reportado en la literatura de 26 a 66%.^{15,19}

De todas las adolescentes estudiadas solo el 0.9% presentó LEIAG, como lo reportado en la literatura de 0.2 a 3%,^{13,14} por lo que valdría la pena seguir las guías de la ASCCP en lugar de la Norma Oficial Mexicana para el seguimiento de las citologías anormales. Sin embargo las pacientes con condilomatosis genital si deberían de llevar valoración colposcópica ya que aproximadamente un tercio de ellas tienen enfermedad multicéntrica en cérvix, vagina y meato uretral, la mayoría de las lesiones cervicales son NIC I y solo el 2% de las mujeres llegan a tener NIC 2, 3.⁴¹

Conclusión

La población adolescente de México es un grupo de edad que ocupa el mayor número de personas en la pirámide poblacional reportada por el INEGI 2005 y debido a que la infección por VPH se ha vuelto un problema de salud pública, sería importante contar con guías terapéuticas nacionales para el manejo en las diferentes circunstancias de la vida de la adolescente y así evitar tratamientos innecesarios que puedan tener consecuencias negativas en un embarazo posterior. Ya que el INPerIER es un hospital que busca la salud de la mujer durante el embarazo, se debiera crear una guía de manejo para el grupo de adolescentes con patología especial en las que aun no se han formulado recomendación. Además, se necesita una participación activa del personal médico y de enfermería, para la difusión de información sobre las medidas preventivas, factores de riesgo y seguimiento de las infecciones por VPH en la adolescente.

Al ser un Instituto Nacional se debe exigir que la citología cervical sea reportada de acuerdo al sistema Bethesda y que los reportes de colposcopia se notifiquen como lo indican la Norma Oficial Mexicana.

Hay que concientizar a los médicos en formación que la colposcopia debe hacerse a mujeres con citología anormal y nunca antes o en lugar de ella, ya que la colposcopia tiene utilidad como procedimiento de evaluación y la citología es de tamizaje. Una opción aceptable en adolescentes con NIC I y ASCUS es el seguimiento sin colposcopia, con examen citológico a los 12 meses y en caso de realizar colposcopia, se debe garantizar la calidad de la misma. El grupo de médicos que la realizan deben estandarizar criterios y tener una formación propicia de las características cervicales y en los casos de pacientes con LEIAG con valoración colposcópica y toma de biopsia se debiera realizar ejercicios de correlación cito-colpo-histológica para identificar la sensibilidad, especificidad y falsos negativos de la valoración en el INPerIER.

Aun hay muchas interrogantes sobre la resolución del embarazo en la mujer con infección por virus del Papiloma Humano sin embargo hay que unificar criterios de manejo en la adolescente para prevención, control y vigilancia.

ANEXOS

Sistema Bethesda 2001 ⁴⁴

I Calidad de la muestra:

A.- Adecuada

1. Presencia de células de la zona de transformación
2. Ausencia de células de la zona de transformación
3. 50-75% de hemorragia, inflamación, necrosis y/o artificios

B.- Inadecuada

1. Por artificios, inflamación, hemorragia y/o necrosis en más del 75% del extendido
2. Información clínica insuficiente
3. Laminillas rotas o mal identificadas, otros

II Interpretación / Resultado

A.- Negativo para lesión intraepitelial y/o maligno

1. Organismos:

- a. *Trichomonas vaginalis*
- b. Microorganismos micóticos, morfológicamente compatibles con *Cándida* sp.
- c. Cambio en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana
- d. Microorganismos morfológicamente compatibles con *Actinomyces* sp.
- e. Cambios celulares compatibles con infección por Virus del Herpes simple

2. Cambios celulares reactivos asociados a:

- a. Inflamación (incluye reparación atípica)
- b. Radioterapia
- c. Dispositivo intrauterino
- d. Células glandulares post histerectomía
- e. Atrofia

B.- Anormalidades en epitelio plano/escamoso

1. Anormalidades en el epitelio plano (ASC)
 - 1.1 Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
 - 1.2 Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)
2. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (VPH, displasia leve, NIC I)
3. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ, NIC 2, NIC 3)
4. Carcinoma epidermoide

C.- Anormalidades en epitelio glandular

1. Células glandulares endocervicales atípicas (AGC)
2. Células glandulares endometriales atípicas
3. Células glandulares atípicas
4. Adenocarcinoma in situ
5. Adenocarcinoma

D.- Otros

1. Presencia de células endometriales (no atípicas) en mujeres de 40 años o mayores.

Notificación del estudio colposcópico según la Norma Oficial Mexicana:³⁰

- Sin alteraciones
- Alteraciones inflamatorias inespecíficas
- Lesión intraepitelial de bajo grado
- Lesión intraepitelial de alto grado
- Lesiones sugestivas de invasión
- Cáncer invasor
- Otros hallazgos:
(condilomas, queratosis, erosión, inflamación, atrofia, deciduosis, pólipo).

Indicaciones de la colposcopia de acuerdo al Consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) en el 2001:

1. Papanicolaou anormal
 - ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado).
 - ASC-US por segunda ocasión en un Papanicolaou después de 4-6 hasta 12 meses del diagnóstico inicial o en caso de una lesión mayor.
 - ASC-US con tipos de VPH de alto riesgo
 - ASC-H lesión intraepitelial escamosa sin poder excluir alto grado.
 - LEIBG (lesión intraepitelial de bajo grado)
 - LEIAG (lesión intraepitelial de alto grado)
 - AGC (células glandulares atípicas)
2. Lesión cervical
 - Condiloma acuminado
 - Pólipos
3. Lesión vaginal
 - Verrugas
 - Úlceras
4. Lesión vulvar
 - Verrugas genitales
 - Úlceras
 - Lunar relacionado con melanoma
5. Seguimiento de LEEP (escisión electroquirúrgica con asa), crioterapia, cono-biopsia
6. Exposición intrauterina a DES
7. Pareja sexual con
 - Verruga genital
 - Condiloma acuminado
8. Abuso sexual

Bibliografía

- ¹ Widdice L, Moscicki A. Update Guidelines for papanicolaou tests, Colposcopy and Human Papillomavirus Testing in Adolescents. *Journal of Adolescent Health* 43 (2008) s41-s51.
- ² Cervical Cytology Screening. ACOG Committee Opinion No. 109. American College of Obstetrician and Gynecologists 2009; 114: 1409 – 1420.
- ³ Weinstock H, Berman S, Cates W Jr: Sexually Transmitted diseases among American youth: Incidence and Prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36: 6 – 10
- ⁴ Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998; 132: 277 - 84.
- ⁵ Centers for disease control and prevention. Prevention of genital human papillomavirus infection: report to congress. 2004. Available at: <http://www.cdc.gov/std/HPV/2004HPV%20Report.pdf>. Retrieved June 24,2004.
- ⁶ Ho GY, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1365- 71.
- ⁷ Bartholomew D. Human papillomavirus infection in adolescents: a rational approach. *Adolesc Med* 2004; 15: 569 – 595.
- ⁸ Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678 – 83.
- ⁹ Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342– 62.
- ¹⁰ Giuliano A, Harris R, Sedjo R, Baldwin S, et al. Incidence, Prevalence, and Clearance of Type-Specific Human Papillovirus Infections: The Young Women’s Health Study. *J Infect Dis*, 2002;186: 462-9.
- ¹¹ Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high - risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415-23.
- ¹² Moscicki AB, Palefsky JM, Gonzales J, Smith G, Schoolnik GK. Colposcopic and histologic findings and human papillomavirus (HPV) DNA test variability in young women positive for HPV DNA. *J Infect Dis* 1992; 166: 951-7.
- ¹³ Simsir A, Brooks S, Cohran L, Bourquin P, Ioffe OB. Cervicovaginal smear abnormalities in sexually active adolescents: implications for management. *Acta Cytol* 2002; 46: 271-6.
- ¹⁴ Wright JD, Davila RM, Pinto KR, et al: Cervical dysplasia in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 115 - 20.
- ¹⁵ Cervical cancer screening in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 300. American College of Obstetrician and Gynecologist 2004; 104: 885-9
- ¹⁶ www.censia.salud.gob.mx
- ¹⁷ Infecciones de transmisión sexual. Casanova G, Ortiz F, Reyna J, Primera Edición, Editorial Alfíl 2004.
- ¹⁸ Wetzel C, Tissot A, Kollar L, Hillard P. Development of an HPV Educational Protocol for Adolescents. *J Pediatr Gynecol*, 2007; 20:281-287

-
- ¹⁹ Kahn J, Goodman E, Slap G, et al: Intention to return for Papanicolaou smears in adolescent girls and young women. *Pediatrics* 2001; 108: 333 - 41.
- ²⁰ Secretaria de Salud. Programa de Acción 2007 - 2012. Cáncer Cérvico uterino. México: Secretaría de Salud; 2007.
- ²¹ Colposcopy, Principles and Practice, Apgar B, Brotzman G, Spitzer M. 2nd Edition, Elsevier 2008.
- ²² Gravitt P, Jamshidi R, Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19: 439 – 458
- ²³ Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al: Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 731 - 8.
- ²⁴ Rombaldi R, Serafini E, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo K. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology Journal* 2009; 6: 83-95.
- ²⁵ Smith E, Parker M, Rubenstein L, Haugen T, Hamsikova E, Turek L. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants, *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol 2010, 1-7.
- ²⁶ Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
- ²⁷ <http://www.asccp.org/>
- ²⁸ Campbell F, Lara-Torre E: Follow up Compliance of Adolescents with cervical displasia in an Inner-city Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009; 22:151-155
- ²⁹ Brown D, Shew M, Qadadri B, Neptune N, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191: 182-92.
- ³⁰ Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
- ³¹ Rombaldi R, Serafini E, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo K. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology Journal* 2008;5:106-20
- ³² Insinga R, Dasbach E, Elbasha E. Epidemiologic natural and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9: 119-145
- ³³ Gelinis JF, Manoukian J, Cote A: Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008, 72: 433-452.
- ³⁴ Kjaer S, Chadkerian B, Van den Brule A, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse), *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol.10, no.2, pp. 101-106,2001.
- ³⁵ Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NVV, Jacobs IN, Inglis AF et al: Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000,31: 107-109

³⁶ Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV: Condyloma in Pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003, 101: 645-652

³⁷ Castellsague X, Drudis T, Cañadas M, Gonce A, Ros R, Pèrez J et al Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain *BMC Infectious Diseases* 2009,9:74-86

³⁸ Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, et al. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3) in pregnant women. *Obstet Gynecol Invest* 2002;54:78-81.

³⁹ Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J. Vener Dis* 1971; 47: 1-13

⁴⁰ Arduino JM, Roberts C, Skeldestad FE, et al. Cumulative incidence of genital warts by baseline HPV infection status in young, sexually active, Norwegian women. Abstract SS21-6 presented at the 6th EUROGIN Congress, Paris, France, April 23-26,2006.

⁴¹ Li J, Rousseau M-C, Franco EL, et al. Is colposcopy warranted in women with external anogenital warts? *J Lower Genital Tract Dis* 2003;7:22-28.

⁴² Irwin K, Monataño D, Kasprzyk D, Carlin L et al. Cytologic screening and abnormality management. *Obstetrics and Gynecology* 2006;108: 397 – 408.

⁴³ Evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in the adolescent. ACOG Committee Opinion No. 330. American College of Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 963 - 8.

⁴⁴ Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D,Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114 –9.