

Fecha de Recepción: 15/04/2014
Fecha de Aceptación: 29/04/2014

ARTÍCULO ORIGINAL
Original Article

**PREVALENCIA DE GENOTIPOS DEL
PAPILOMA VIRUS EN MUJERES
DE CUENCA**

Dr. Oswaldo Cárdenas H.

Médico Ginecólogo, Magíster en Investigación en Salud,
Investigador de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de Cuenca.

Contacto: oswaldo.cardenas@ucuenca.edu.ec

Dr. José Cabrera V.

Médico Cirujano, Magíster en Investigación en Salud,
Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas
de la Universidad de Cuenca.

Contacto: jose.cabrerav@ucuenca.edu.ec

Dr. Alfredo Campoverde C.

Profesor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad
de Cuenca, Cátedra de Biología Molecular y Genética.

Contacto: alfredo.campoverde@ucuenca.edu.ec

Proyecto ejecutado por la Dirección de Investigación
de la Universidad de Cuenca (DIUC).

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran
que no existe conflicto de intereses.

RESUMEN

OBJETIVOS. Determinar la prevalencia de los genotipos del papiloma virus de alto y bajo grado oncogénico; relacionar con los grupos de edad, con los genotipos que evitan las dos vacunas existentes y con los factores de riesgo para cáncer cervical uterino.

METODOLOGÍA. Estudio epidemiológico, observacional, transversal. La muestra aleatorizada fue de 500 mujeres de la zona urbana de la ciudad de Cuenca. Se efectuaron dos tomas del cuello uterino. Se utilizó el método de reacción de cadena de polimerasa y el estudio citopatológico Papanicolaou.

RESULTADOS. La prevalencia de los genotipos del papiloma virus de alto grado oncogénico fue del 35,9% y para bajo grado el 14,3%. La prevalencia de las alteraciones citológicas, Papanicolaou, fue del 16%. Estas prevalencias fueron más frecuentes en los grupos de 30 a 39 años y 40 a 50 años.

Por inferencia, la cobertura de la vacuna Cervarix sería del 8% y para el Gardasil del 13%. Fueron factores de riesgo los relacionados con el número y frecuencia de relaciones sexuales, número de compañeros sexuales.

CONCLUSIONES. La prevalencia de los genotipos fue alta y la cobertura de las vacunas baja.

DECs: papiloma virus humano, genotipo, virus oncogénicos, vacunas contra papilomavirus humano, prevalencia.

ABSTRACT

OBJECTIVES. To determine the prevalence of papilloma virus genotypes of high and low oncogenic grade, to relate to age groups, with genotypes that avoid both existing vaccines and the risk factors for uterine cervical cancer.

METHODS. Epidemiological, observational, cross-sectional study. The random sample was 500 women from the urban area of Cuenca city. Two samples of the cervix were taken. Polymerase chain reaction method and cytopathology Papanicolaou study were used.

RESULTS. The prevalence of papilloma virus genotypes of high oncogenic grade was 35,9% and 14,3% low oncogenic grade. The prevalence of cytologic abnormalities, Papanicolaou, was 16%. This prevalence was more frequent in the group of 30-39 years, and 40-50 years.

By inference, the coverage of the Cervarix vaccine would be 8% and 13% for Gardasil. Risk factors were related to the number and frequency of intercourse and number of sexual partners.

CONCLUSION. The prevalence of genotypes was high and the vaccine coverage was low.

INTRODUCCIÓN

La alta prevalencia del cáncer de cuello uterino causada por los genotipos del papiloma virus humano (HPV) y su elevada morbilidad y mortalidad regional y mundial nos motivó a realizar la presente investigación para conocer la prevalencia de los genotipos del papiloma de alto y bajo grado oncogénico y la prevalencia de las lesiones citológicas cervicales de las mujeres que nacieron y residen en las parroquias urbanas del cantón Cuenca, para que las instituciones de salud elaboren los protocolos para diagnóstico y control de la infección por papiloma virus, de acuerdo a los resultados de biología molecular y de citología mediante la técnica de Papanicolaou.

Anualmente en el mundo mueren 231.000 mujeres a causa del cáncer cérvico uterino, segundo en frecuencia en la población femenina a nivel mundial (1).

El cáncer del cuello del útero es un grave problema sanitario en la región y en el país. Según el INEC (2) en el año 2008 se detectaron en Ecuador 304 casos de muerte por cáncer de cuello uterino y se diagnosticaron 1.224 nuevos casos de cáncer cervical.

El "Quinto Informe de Incidencia de Cáncer en el Cantón Cuenca" de SOLCA (3) expresa que considerando todos los cánceres femeninos, la incidencia del cáncer de cuello uterino in situ fue del 3,9 por 100.000 mujeres y de cáncer invasor del 17,5, lo que al totalizar el 21,4 por 100.000 mujeres constituye la primera causa de cáncer de la mujer en la ciudad de Cuenca.

Desde 1986 es posible diagnosticar mediante la técnica de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), prueba de oro de laboratorio de biología molecular, los genotipos de alto grado oncogénico que predisponen a desarrollar el cáncer cérvico uterino y los genotipos de bajo grado

oncogénico que pueden producir lesiones condilomatosas benignas. A pesar de ello, existe el problema grave de no conocer la distribución de estos genotipos en las mujeres de la ciudad de Cuenca, como producto de una investigación, con una muestra aleatorizada, que permita generalizar los resultados para toda la población urbana de la ciudad e instaurar los protocolos de prevención, diagnóstico y tratamiento oportunos, de acuerdo a los resultados proporcionados por la biología molecular y los diagnósticos citopatológicos del cuello uterino.

Es importante investigar sobre el papiloma virus humano, para coadyuvar en la solución del problema oncológico mencionado, colaborando en la disminución de la alta incidencia y prevalencia del cáncer cérvico uterino (4), al conocer la distribución de los genotipos de alto grado oncogénico.

Está comprobado que la infección por el virus del papiloma humano es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes y actualmente se considera a este virus como el agente causal del carcinoma cérvico uterino (4). Se han descubierto hasta el momento más de 200 genotipos de HPV. De acuerdo a su potencial oncogénico se han dividido en genotipos de alto grado: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, asociados con el cáncer cervical y genotipos de bajo grado: 6, 11, 42, 43, 44, vinculados con las lesiones condilomatosas benignas.

Considerando lo expuesto, los objetivos de la investigación fueron: determinar la prevalencia de los genotipos del papiloma virus de alto y bajo grado oncogénico humano, utilizando el método PCR, en muestras cérvico uterinas de mujeres con vida sexual que nacieron y residen en las parroquias urbanas de la ciudad de

Cuenca. Relacionar la prevalencia con la edad, las lesiones intraepiteliales detectadas mediante el estudio citopatológico (Papanicolaou) y con los factores de riesgo para la infección por papiloma virus.

Se realizó un estudio de tipo transversal, con una muestra aleatorizada de 500 mujeres de la zona urbana de la ciudad de Cuenca. Se efectuaron dos tomas del cuello uterino en mujeres que han tenido o tienen vida sexual y no se encuentren embarazadas. Se utilizó, para la detección de los genotipos, el método de reacción de cadena de polimerasa y, para estudiar las características citológicas del cuello uterino, el estudio citopatológico Papanicolaou.

La investigación concluyó que la prevalencia del HPV fue del 50,3%, de los cuales el 35,9% correspondió a los genotipos del papiloma virus de alto grado oncogénico y el 14,3% para los de bajo grado. La prevalencia de las alteraciones citológicas fue del 16%. Estas prevalencias fueron más frecuentes en los grupos de 30 a 39 años y 40 a 50 años.

La cobertura de la vacuna Cervarix para evitar los genotipos 16 y 18 correspondería al 8% y para el Gardasil, genotipos 16, 18, 6 y 11, al 13%. Fueron factores de riesgo los relacionados con el número y frecuencia de relaciones sexuales, así como el número de compañeros sexuales.

MÉTODOS

Estudio epidemiológico, observacional de tipo transversal. El universo lo constituyeron 147.000 mujeres en etapa reproductiva de 17 a 50 años, que nacieron y residieron en las 15 parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca. El cálculo de la muestra determinó que debían estudiarse 372 mujeres, sin embargo, para obtener en los resultados mayor significancia estadística, se investi-

garon 500 mujeres. Se hicieron tomas de dos muestras cervicales uterinas, una para la detección de los genotipos del papiloma virus mediante PCR y otra para la identificación de las lesiones citológicas cervicales.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres que fueron designadas por aleatorización, que nacieron y residían en la ciudad de Cuenca, con edades entre los 17 a 50 años, que hayan tenido relaciones sexuales, de cualquier condición social y étnica, que desearon participar en la investigación, firmaron reflexivamente el consentimiento informado y contestaron completamente las preguntas del formulario.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Mujeres embarazadas, mujeres que se encontraron menstruando, otras que presentaron hemorragia uterina o que su condición de salud no permitió una exploración ginecológica para las tomas de las muestras cérvico uterinas y mujeres que se negaron a participar en la investigación.

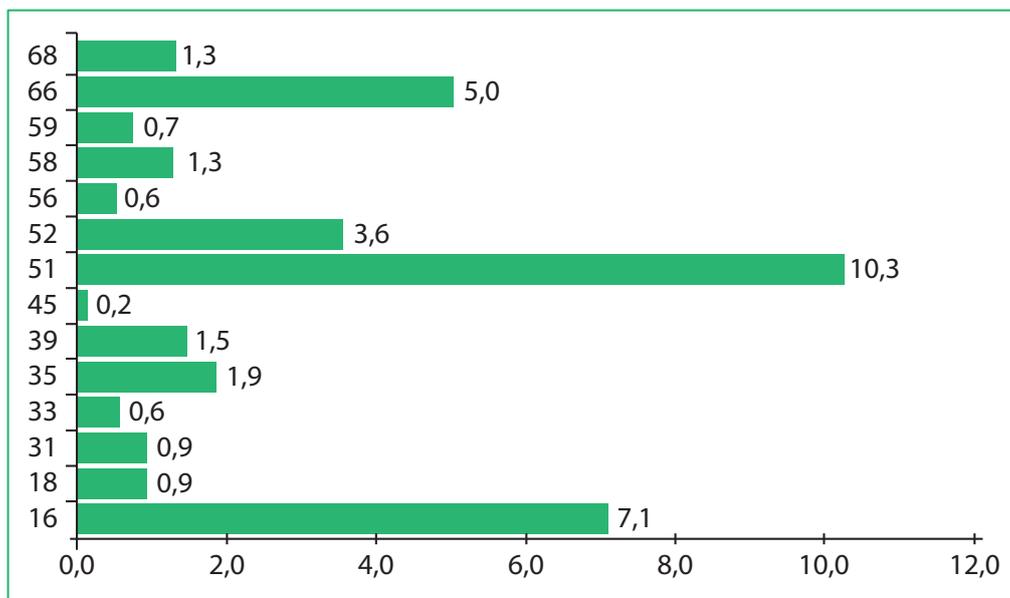
Para identificar a las mujeres que participaron en la investigación se consideraron las 15 parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca. En todas las parroquias urbanas se realizó aleatorización; primero de las manzanas, luego de las viviendas y finalmente de las mujeres. Se localizó en cada domicilio a la mujer designada, para ser investigada, quien para ingresar al estudio reunió los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado.

Las variables correspondientes a los datos de la paciente, los resultados de los 19 genotipos de alto y bajo grado del papiloma virus, los resultados de la citología cervical, la edad y los factores de riesgo se registraron en el formulario previamente elabo-

rado. Estos datos se ingresaron en el programa estadístico SPSS versión 17. El modelo estadístico que se utilizó correspondió al de los estudios transversales de prevalencia y de relación de variables. Se determinó la prevalencia, frecuencias, porcentajes, media, mediana, moda. El valor de p se utilizó para evaluar la relación de las variables estudiadas con los genotipos encontrados.

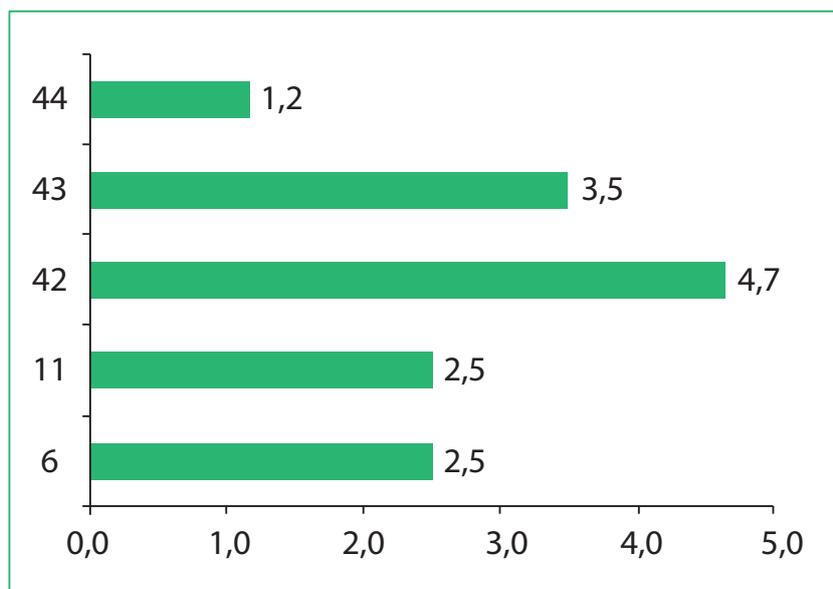
RESULTADOS

Gráfico 1. PREVALENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL PAPILOMA VIRUS HUMANO DE ALTO GRADO EN 500 MUJERES DE LA CIUDAD DE CUENCA.



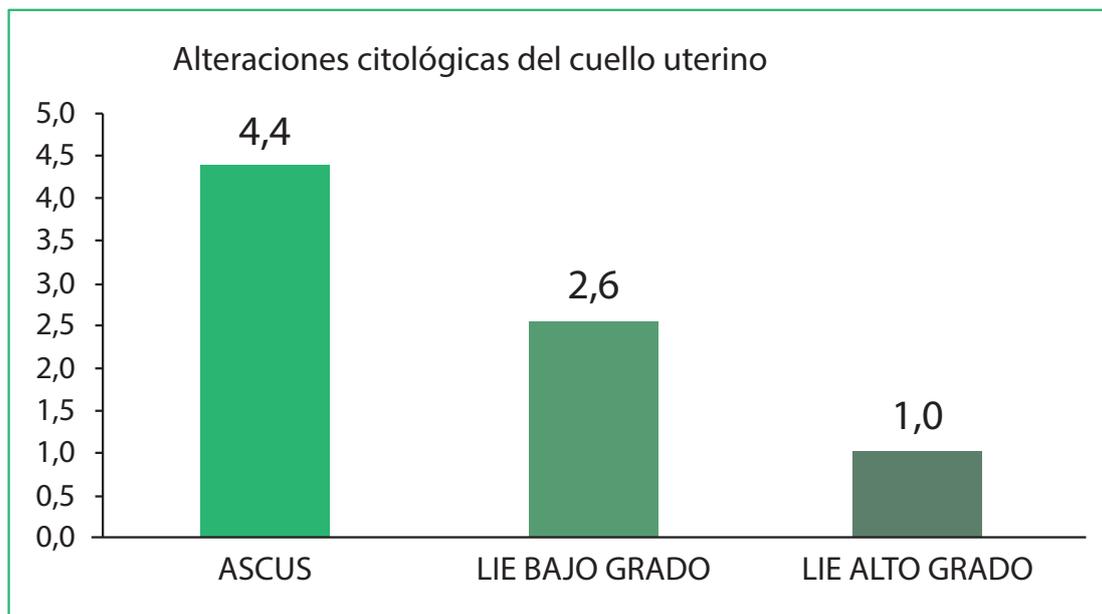
Las prevalencias de los genotipos de papiloma virus de alto grado, en orden descendente, fueron: 51, 16, 66, 52, 35, 39, 58, 68, 18, 31, 58, 56, 33 y 45.

Gráfico 2. PREVALENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL PAPILOMA VIRUS HUMANO DE BAJO GRADO EN 500 MUJERES DE LA CIUDAD DE CUENCA.



Las prevalencias de los genotipos de papiloma virus de bajo grado, en orden descendente, fueron: 42, 43, 6, 11, 44.

Gráfico 3. PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES CITOLÓGICAS DEL CUELLO UTERINO DE 500 MUJERES DE LA CIUDAD DE CUENCA.



La prevalencia de las alteraciones citológicas del cuello uterino fue del 8%, corresponden, en orden descendente, a las atipias escamosas de significación indeterminadas (ASC-US), las lesiones intraepiteliales de bajo grado y las de alto grado.

Tabla 1. RELACIÓN ENTRE LOS GENOTIPOS DE ALTO GRADO ONCOGÉNICO Y LA EDAD, QUE PRESENTARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA. ($p < 0,05$)

Genotipos de alto grado	17 a 19 años		20 a 29 años		30 a 39 años		40 a 50 años		Total		Valor p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
18	0	0,0	2	40,0	1	20,0	2	40,0	5	100,0	0,046
31	0	0,0	2	40,0	1	20,0	2	40,0	5	100,0	0,046
33	0	0,0	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	100,0	0,001
35	0	0,0	4	40,0	2	20,0	4	40,0	10	100,0	0,046
51	0	0,0	19	34,5	22	40,0	14	25,5	55	100,0	0,046
56	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3	100,0	0,001

$p < 0,05$

Tabla 2. RELACIÓN ENTRE LOS GENOTIPOS DE BAJO GRADO ONCOGÉNICO Y LA EDAD, QUE PRESENTARON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA; ($p < 0,05$)

Genotipos de bajo grado	17 a 19 años		20 a 29 años		30 a 39 años		40 a 50 años		Total		Valor p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Negativo	6	1,4	114	25,8	161	36,4	161	36,4	442	100,0	0,005
6	0	0,0	3	23,1	2	15,4	8	61,5	13	100,0	0,028
11	0	0,0	3	23,1	2	15,4	8	61,5	13	100,0	0,028
44	0	0,0	1	16,7	4	66,7	1	16,7	6	100,0	0,001

$p < 0,005$

RELACIÓN DE LA PREVALENCIA DE LOS GENOTIPOS 16, 18, 6 Y 11 CON LAS DOS VACUNAS: CERVARIX Y GARDASIL

Considerando que las dos vacunas Gardasil y Cervarix presentan protección solo para los genotipos de alto grado oncogénico 16 y 18, los resultados determinaron que la protección para la población urbana del cantón Cuenca sería del 8%.

Para los genotipos de bajo grado 6 y 11, la protección de la vacuna Gardasil, para la población del cantón Cuenca, sería del 5%.

No existió significación estadística entre los resultados de las lesiones citológicas y los factores de riesgo estudiados.

En la investigación se encontraron factores de riesgo con significación estadística para determinados genotipos, por ello, solo expresamos de manera muy resumida, que los que tuvieron significación estadística fueron: número de embarazos a término, antecedente familiar de cáncer de cuello uterino, uso de implantes hormonales, tabaquismo, antecedente de infección de transmisión sexual, edad de la primera relación sexual, número de compañeros sexuales y múltiples parejas sexuales.

DISCUSIÓN

El proceso analítico y comparativo del marco teórico con los presentes resultados y los de otras investigaciones nacionales e internacionales, sobre la prevalencia de los genotipos del papiloma virus humano, se efectuó con estudios de muestras selectivas o por conveniencia, ya que no se encontraron investigaciones con muestras aleatorizadas.

La investigación realizada, que en adelante la llamaremos Universidad de Cuenca, encuentra una prevalencia para los genotipos de alto y bajo grado oncogé-

nico del 50,3% (alto grado 35,9% y bajo grado 14,3%), mayor que las detectadas en el estudio de pacientes con ASCUS de SOLCA-Cuenca (6) 37.1% y en la investigación en Santa Elena Guayas-Ecuador (7) 24.2%, aunque menor a la del Hospital Metropolitano de Quito (8) 67,7%.

Las prevalencias de los genotipos más frecuentes, en orden descendente, para la investigación de la Universidad de Cuenca fueron los genotipos 51 (10,3%), 16 (7,1%) y el 66 (5%); en la investigación del Hospital Metropolitano de Quito (8) 6 (8,8%), 66 (4,8%) y 16, 31, 44 (2,4% cada uno); en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito (9) el 16 (8%) y el 19 (2%), en la investigación de SOLCA-Cuenca (6) 16 (7,1%), 52 (5,7%), 43, 56 y 68 (4,3% cada uno); en la investigación de Santa Elena Guayas Ecuador (7), 16, 52, 58 y 59 y los genotipos de bajo grado, 62, 71, 72 y 83.

Las prevalencias de los genotipos más frecuentes, en países latinos, fueron: Callao-Perú (10) 51, 53 y 62; población indígena del Amazonas Venezolano (11) 16 y 33; Jamaica (12) 45, 58, 16, 35 18, 52, 51 (11,1%); aborígenes de la etnia Pilagá de Formosa Argentina (1) 16, 33, 53; Hospital Clínico Regional Valdivia-Chile (13) 16, 18, 31.

La comparación de la prevalencia del papiloma virus, en el presente estudio, 50,3% con la prevalencia de las investigaciones de otros países demuestra que es menor a la de Jamaica 87,7%; a la Granada-España (14) 75% y a la del Centro de Salud Alberto Barton de Calla-Peru 50,6%, aunque mayor a las de: Sur de Italia (15) 45,9%; Norte de Cerdeña Italia (16) 35,9%, Biopsia de Cérvix en México (17) 35,6%; Población Indígena del Amazonas Venezolano 35%; Aborígenes de la etnia Pilagá Formosa - Argentina 33,3%; Atenas 33,1%; Estudio de Atención de la Mujer en la Universidad del Sur de Carolina 32% y del Hospital Clínico Regional de Valdivia Chile (13) 24%.

Es importante señalar que la prevalencia del genotipo 51, en el estudio de la Universidad de Cuenca, es la mayor de todos los genotipos (10,3%), sin embargo, es menor a la de otras investigaciones internacionales, en las que este genotipo tiene una alta prevalencia: Jamaica 11,1%; Atenas 13%; Sur de Italia el genotipo 51 está entre los tres más frecuentes; Norte de Cerdeña 37,9%; Carolina, los genotipos 16, 66, 51, 52 y 18 representan el 58% de todas las infecciones por el VPH y en coinfección con el 16 (16/51) 64,6%; en la Asociación Genotípica en Biopsias de Cérvix en Población Mexicana 16% (segundo más frecuente), en Granada-España 11,4%. La mayor prevalencia que se encontró para el genotipo 51 podría explicarse con los datos de una publicación boliviana (18) en la que expresan que el genotipo 51, en su investigación, es un alelo típico Amerindio, infrecuente en otras publicaciones, incluso en Mestizos.

Las prevalencias de las alteraciones citológicas, "Papanicolaou" fueron más frecuentes en los grupos etarios de 30 a 39 años y de 40 a 50 años. Al relacionar esta prevalencia (8%) con los genotipos de HPV de alto y bajo grado no existió significación estadística.

Considerando que las dos vacunas Gardasil y Cervarix presentan protección para los genotipos de alto grado 16 y 18 se infiere que la protección para la población urbana de la ciudad de Cuenca sería del 8%; para la población del estudio realizado en SOLCA-CUENCA en el año 2006, 8,5% y para la población del Hospital Metropolitano en el año 2006, 3,2%.

Para los genotipos de bajo grado 6 y 11, la protección de la vacuna Gardasil para la población de la ciudad de Cuenca se deduce que sería del 5% y, para la del Hospital Metropolitano de Quito el 0,4%.

No existe significación estadística entre los resultados de las lesiones citológicas y los factores de riesgo para HPV estudiados.

No es posible efectuar un análisis comparativo entre los resultados de los factores de riesgo y los genotipos de alto y bajo grado oncogénico, con otras investigaciones, ya que en otros países no estudiaron estos factores.

AGRADECIMIENTO

Es un deber y obligación agradecer a la Dirección de Investigación de la Universidad de Cuenca, DIUC, por su apoyo y financiamiento del proyecto, al Director de Investigación de la Universidad de Cuenca Ing. Jaime Bojorque Iñiguez PhD, a su personal administrativo, a los Doctores Bernardo Vega y Jaime Ñauta, Ginecólogos Investigadores del Proyecto; a Verónica Ochoa, Investigadora Asistente; al Dr. Iván Orellana, Máster en Investigación; a la Dra. Rocío Murillo, Anatómopatóloga; al Dr. Ángel Gutiérrez, Anatómopatólogo; a la Lic. Jenny Álvarez; a la Lic. Lourdes Viñansaca, Auxiliar de Laboratorio de Biología Molecular y, de una manera especial, a los estudiantes de la Escuela de Medicina y de la Escuela de Tecnología Médica: Xavier Segarra, Ronal Aldaz, Fernando Alarcón, Diego Duran, Mónica Peralta, Maribel Gualpa, Daniela Tigre, Silvia Tigre, Katherine Mogrovejo, Ana Espinoza, Jessica Fajardo, Ana Cristina Cabrera, Julieta Sigüencia, Priscila Reinoso, Cristina Gutama, Estefanía Torres, Diana Barbecho, por su importante colaboración en la aleatorización e inclusión de las pacientes en la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Deluca, G. Alcalá, M. Lucero, D. Estudio citológico y molecular de infección por virus papiloma humano en aborígenes de la etnia Pilagá del Noroeste de Formosa. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/com2004/3-Medicina/M-027.pdf>. Abril 2014.
2. INEC; Anuario de nacimientos y Defunciones. Ecuador. 2009. Disponible en: www.inec.gob.ec. Abril 2014.
3. SOLCA-CUENCA. "Quinto Informe. Incidencia de Cáncer en el Cantón Cuenca" de SOLCA, Registro de Tumores Cuenca. 2007 diciembre. Volumen (número): página 29.
4. Hernández, C. y colab. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derecho habientes del IMSS en el estado de Morelos. Cuernavaca, México. Disponible: <http://bvs.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=000546>, Abril 2014.
5. De Guglielmo, Z. y colab. Laboratorio de Microbiología Molecular - Instituto de Biomedicina, MPPS Universidad Central de Venezuela. Rev. Obstet. Ginecol. 2008; Pág. 240-247
6. Picón, G. Neira, Hernán. Sánchez, I. Campoverde, A. Cordero, L. Ugalde, J. Detección del ADN del virus del papiloma humano mediante PCR en pacientes con citología de ASCUS en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. Revista Oncología Cuenca - Ecuador. 2006. Vol. 16: Páginas: 1-7. Descargado de http://www.institutodelcancer.med.ec/index_archivos/HPV%20REVISTA.pdf. Agosto 2013.
7. Source. Infección de papiloma virus humano y su asociación con displasia para cáncer cervical en mujeres ecuatorianas atendidas en centros privados de detección clínica en Santa Elena Guayas Ecuador. Página 1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578642>. Abril 2014.
8. González, A. Sánchez, D. 2009. HPV genotyping in anogenital abnormal samples of Ecuadorian women, Department of Medicine, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729832>. Abril 2014.
9. Vivar, N. Estudio de prevalencia de los papiloma virus en el Hospital Carlos Andrade Marín. Disponible: http://www.elcomercio.com/sociedad/Cancer-cuello-utero-cervical-PapilomaHumano-virus-VPH-HaradlZurHausen-diagnostico_0_947905235.html. Septiembre 2013.
10. Montano, S. Evelyn, J. Calderón, M. Thanh, G. Quijano, E. Solari, V. Zunt, J. Estudio realizado en Centro de Salud 'Alberto Barton, Callao, Perú. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501137/>. Abril 2014.
11. Nicita, G. Reigosa, A. Torres, J. Vázquez, C. Fernández, Y. Álvarez, M. Núñez, N. Magris, M. Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas Venezolano. Disponible en: http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/vph_indigena_amazonas.pdf. Agosto de 2013.
12. Watt, A. Garwood, D. McFarlane-Anderson, N. Virus del papiloma humano de alto riesgo y múltiples (VPH) en mujeres de Jamaica sin cáncer Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638456/. Abril 2014.
13. Barrientos, A. Identificación de virus papiloma humano asociado a citología ASCUS de cérvix uterino en mujeres del Hospital Clínico Regional Valdivia". Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2006/fcb275i/doc/fcb275i.pdf>. Agosto 2013.
14. Cobo, F. Concha, A. Ortiz, M. Tipo de distribución en mujeres con citología cervical anormal. Una correlación con estudio histológico, Granada Andalucía. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2741607/>. Abril 2014.
15. Menegazzi, P. Barzón, L. Tagliaferro, L. Tipo de virus del papiloma humano distribución y correlación con los patrones cito-histológica de las mujeres del sur de

Italia. Disponible en: www.hindawi.com/journals/ido/2009/198425/ Abril 2014.

16. Piana, A. Sotgiu, G. Castiglia, P. Pischedda, S. Cocuzza, C. Capobianco, G. Marras, V. Dessole, S. Muresu, E. Prevalencia y distribución de los tipos de virus del papiloma humano en mujeres del norte de Cerdeña, Italia. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208589/>. Abril 2014.

17. Gallegos, B. Asociación Genotípica del virus del Papiloma Humano en

biopsias de Cérvix en población Mexicana. Disponible en: <http://chopo.com.mx/blog/boletin-medico-no3-2012/>. Agosto 2013.

18. Cervantes, J. Aspectos inmunológicos de la infección por papilomavirus humano. Rol del complejo mayor de histocompatibilidad. Disponible: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1018130X2003000200010&script=sci_arttext. Abril 2014.