

FACTORES ASOCIADOS A LESIONES CERVICALES O PRESENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN DOS POBLACIONES DE ESTUDIANTES DE LIMA

María Valderrama C^{1a}, Francisco E. Campos^{3b,c}, César P. Cárcamo^{1,2c,d}, Patricia J. García^{1,4c,d}

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia y factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres estudiantes en educación superior de 18 a 26 años de Lima. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal, en dos universidades y un instituto superior tecnológico de Lima, durante los meses de agosto a diciembre del 2001. Se aplicó un cuestionario y se colectaron muestras para Papanicolaou (PAP) y detección del ADN de los VPH 6, 11, 16, 18 por el método de PCR (reacción en cadena de la polimerasa). Se incluyeron en el análisis 321 estudiantes que reportaron actividad sexual a quienes se tomó muestras para PAP y VPH. **Resultados:** La prevalencia de VPH (6, 11, 16, 18) fue de 8,4%, y para las lesiones cervicales fue 2,5% (diagnóstico a través del PAP). Las lesiones cervicales o presencia del VPH fueron más frecuentes en el grupo de 21 a 23 años ($p=0,024$). La diferencia de edades (tres a más años) entre la pareja sexual de mayor edad y la participante se asoció significativamente con lesiones cervicales o presencia del VPH (OR:8,8; IC95:1,9-39,6). La edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales y uso de condón, no mostraron significancia estadística. **Conclusiones:** Las lesiones cervicales o presencia del VPH son frecuentes en esta población de mujeres jóvenes. La edad y la diferencia de edades con la pareja sexual de mayor edad se asociaron a las lesiones cervicales o presencia del VPH.

Palabras clave: Lesiones cervicales; Factores de riesgo; Virus del papiloma humano (VPH); Papanicolaou (PAP); Reacción en cadena de la polimerasa (fuente: DeCS BIREME).

FACTORS ASSOCIATED TO CERVICAL LESIONS OR PRESENCE OF HUMAN PAPILOMA VIRUS IN TWO POPULATIONS OF STUDENTS FROM LIMA

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence and factors associated with cervical lesions or presence of human papilloma virus (HPV) in women students with higher education from 18 to 26 years. **Materials and methods:** A cross-sectional study in students from two universities and a technical institute in Lima were carried out from August through December 2001. We surveyed women and collected cervical samples for PAP smear and HPV DNA detection for the 6, 11, 16 and 18 strains using polymerase chain reaction (PCR). The analysis was limited to HPV DNA and PAP smear samples of the 321 sexually-active students. **Results:** The prevalence of HPV (6, 11, 16, 18) was 8,4%, and for cervical lesions were 2,5% (by PAP smear). The cervical lesions or presence of HPV were more frequent in the group of 21 to 23 years ($p=0,024$). The difference in age (three or more years) between the oldest sexual partner and the participant was associated significantly to cervical lesions or presence of HPV (OR:8,8; CI95:1,9-39,6). Age of first sexual intercourse, number of sexual partners and condom use, showed no statistical significance. **Conclusions:** Cervical lesions or presence of HPV are common in this population of young women. Age and the age difference with the oldest sexual partner were associated with cervical lesions or presence of HPV.

Key words: Cervical lesions; Risk factors; Human papilloma virus (HPV); PAP smear; Polymerase chain reaction (source: DeCS BIREME).

¹ Unidad de Epidemiología ETS y VIH, Facultad de Salud Pública, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia

³ Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Lima, Perú.

⁴ Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

^a Obstetrix; ^b Médico Infectólogo Pediatra; ^c Médico Epidemiólogo; ^d Médico Infectólogo

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino sigue siendo un problema importante de salud pública entre las mujeres del mundo en desarrollo. América Latina y el Caribe tienen una de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino más altas del mundo, sólo superadas por las de África Oriental y Melanesia^{1,2}.

En el año 2007, la Organización Mundial de la Salud reporta que cada año 86 532 mujeres son diagnosticadas con cáncer cervical y 38 436 mueren de esa enfermedad. El cáncer cervical es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres en América, y el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres de 15 a 44 años de edad. Aunque esta enfermedad puede evitarse en gran medida, los esfuerzos colectivos para prevenirla no han logrado disminuir su carga en la región de las Américas¹⁻³.

Los datos de mortalidad de la Organización Panamericana de la Salud indican una mortalidad estandarizada de cáncer cervicouterino persistentemente alta en Nicaragua, El Salvador y Perú. La incidencia de cáncer cervical en Perú es de 40,4 por 100 mil mujeres y una tasa de mortalidad de 19,9 por 100 mil mujeres^{1,2}.

La infección del virus del papiloma humano (VPH) está ahora reconocida como causa del cáncer cervical. Los tipos de VPH 16 y 18 son responsables de alrededor del 70% de todos los casos de cáncer cervical en el mundo. En América, aproximadamente 15% de mujeres en población general, alguna vez en su vida ha tenido la infección del VPH, y 70,7 % de cáncer cervical invasivo en América son atribuidos a los VPH 16 ó 18¹⁻³.

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común en personas sexualmente activas menores de 30 años. La mayoría de los casos de VPH son asintomáticos y desaparecen en unos meses o en unos pocos años. No obstante, la infección persistente por VPH puede dar lugar a lesiones premalignas, carcinoma *in situ* y cáncer invasivo del cuello uterino. Los hombres con infección por cepas de VPH de bajo riesgo pueden desarrollar condiloma acuminado (verruca venérea) y transmitir la infección a sus parejas sexuales^{4,5}.

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia y factores asociados a lesiones cervicales o presencia del VPH en mujeres estudiantes de educación superior de 18 a 26 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Antes de iniciar la investigación se procedió al entrenamiento del personal y se estandarizaron los

instrumentos de recojo de información. La encuesta autoaplicada fue elaborada por uno de los investigadores y luego fue revisada por todo el equipo de investigación. La validación se llevó a cabo a través de un grupo de expertos en enfermedades de transmisión sexual y VIH/SIDA de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad de Washington; posteriormente se realizó un piloto con 20 estudiantes universitarias para asegurarnos el entendimiento de las preguntas.

Este estudio transversal incluyó estudiantes entre 18 a 26 años de tres instituciones de educación superior (dos universidades y un instituto) de Lima, Perú. Las estudiantes enroladas entre el 1 de agosto y el 15 de diciembre de 2001, eran sexualmente activas, tenían pleno uso de sus facultades mentales y aceptaron voluntariamente participar en el estudio.

Las estudiantes fueron informadas sobre los objetivos y procedimientos del estudio, proporcionando su consentimiento verbal para los cuestionarios autoaplicados que fueron realizados en los salones de clase. Adicionalmente, se les invitó al centro médico ubicado en cada institución educativa, allí se evaluó la elegibilidad de la candidata, además de determinar si la estudiante cumplía los criterios de inclusión para el examen ginecológico y la toma de muestras para VPH y Papanicolaou respectivamente (por ejemplo: no estar menstruando, no tener relaciones sexuales, no haberse aplicado duchas vaginales y no usar óvulos o medicamentos vaginales en las últimas 48 horas).

A cada estudiante se le informó sobre dichos exámenes y previamente se les solicitó consentimiento escrito para realizar el examen y toma de muestras. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad de Washington (Seattle) de los Estados Unidos de Norteamérica.

PROCEDIMIENTOS EN LA TOMA DE MUESTRAS PARA EL VPH Y PAPANICOLAOU

Después del examen general realizado por la ginecóloga, se procedió a la toma de muestras de cuello uterino, el cual fue realizado por una obstetra capacitada en este procedimiento.

Muestra para detección del VPH

A través de la visualización directa con un espéculo, se tomó la muestra del canal endocervical girando suavemente el hisopo una o dos veces, evitando el contacto con la mucosa vaginal. Este hisopo con muestra fue colocado en un tubo con medio de transporte para PCR. Las muestras para VPH fueron almacenadas a -20 °C antes de ser transportadas a los laboratorios Merck de Pensilvania en los Estados Unidos.

Técnica de laboratorio para la detección del ADN del VPH por PCR

Las sondas de oligonucleótidos marcados y los *primers* para VPH fueron designados usando *Primer Express* (v.1.0, *Applesiones cervical Biosystems*, Foster City, CA, USA), para amplificar y detectar específicamente los loci L1, E6 y E7 del VPH. La especificidad y la singularidad de cada *primer* y secuencia de sonda fue confirmada por BLAST, buscando cada secuencia a través de la base de datos GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). Las sondas de nucleótidos marcados con fluoresceína para el locus L1 fue en 5' marcado con 6-carboxy-fluoresceína (FAM); para el locus E6 fue en 5' marcado con 6-carboxy 4', 5'-dichloro-2',7'-dimethoxyfluorescein (JOE); y para el locus E7 fue en 5' marcado con 5-tetrachloro-fluorescein (TET). La prueba de múltiplex para detectar el ADN del VPH amplifica y detecta simultáneamente los genes L1, E6, E7 del VPH en una sola reacción de PCR usando sistema de detección de secuenciación ABI PRISM® 7700 (Foster City, CA, USA).

Una muestra cervical fue considerada PCR positiva para VPH si al menos dos de los tres genes fueron amplificados y detectados, o si alguno de los genes fue detectado por segunda vez al repetir la prueba; se consideró negativa si ninguno de los tres genes fue amplificado.

Muestra para Papanicolaou

Después de la toma de muestra para VPH, se tomó una muestra cervical por visualización directa del cuello uterino a través de un espéculo. La calidad de las muestras para el estudio de la citología cervical se aseguró por el uso de la escobilla endocervical y el raspado del ectocérvix con el extremo de la espátula de aire, siguiendo las normas del Ministerio de Salud⁶. Las láminas con muestras para Papanicolaou fueron leídas en Lima por dos patólogos expertos mediante el sistema Bethesda.

Se definió como lesiones cervicales a los hallazgos reportados por el Papanicolaou y que incluyó los términos AESI: Atipia Epitelial de Significado Indeterminado; LEIB: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, incluye al VPH y displasia leve; LEIA: lesión escamosa intraepitelial de alto grado incluye a la displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ.

ANÁLISIS DE DATOS

El análisis se realizó usando en el paquete estadístico SPSS versión 11 y Epicalc 2000 versión 1.02. Para el análisis univariado se construyeron tablas de frecuencias (variables categóricas) y se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (variables continuas).

Para determinar la significancia estadística ($p < 0,05$) de las asociaciones, así como para el cálculo de los OR y sus intervalos de confianza se utilizaron modelos de regresión logística no condicional. La variable dependiente fue lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano (por método de la PCR).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Se incluyeron 321 estudiantes mujeres; de las cuales 172 (54%) provenían de un Instituto Superior Tecnológico y 149 (46%) de dos universidades de Lima. La edad promedio de las estudiantes fue de 21,5 años con un rango de 18 a 26 años. La edad promedio de inicio sexual fue de 18,6 años con un rango de 9 a 25 años; y el número promedio de parejas sexuales en el transcurso de su vida fue de 2,3 con un rango de 1 a 20 parejas.

Una de cada cinco entrevistadas (21%) reportaron haberse realizado el Papanicolaou (PAP) alguna vez, 29% de estas tuvo como resultado de PAP normal, 3% con anormal y el 68% nunca supo su resultado.

PAPANICOLAOU Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El examen de las láminas para citología encontró lesiones cervicales en 8 (2,5%) de las estudiantes; incluyendo displasia moderada en dos de ellas. La prueba de PCR resultó positiva para algún tipo de VPH (6, 16, 18) en 27 (8,4%) de las muestras, siendo el VPH 16 el más frecuente (5,9%). La tabla 1 resume la distribución por tipo de VPH.

Según los resultados del Papanicolaou se encontró lesiones cervicales en ocho estudiantes; y tres de ellas fueron positivas a algún tipo de VPH (6, 16, 18). No se evidenció el VPH 11. Cabe resaltar que la mayoría de los resultados positivos a algún tipo de VPH (6, 16, 18)

Tabla 1. Resultados de la prueba para VPH mediante el método de la PCR.

Tipo de VPH	n	(%)
VPH negativo	294	(91,6)
VPH 16	19	(5,9)
VPH 18	4	(1,2)
VPH 6	2	(0,6)
VPH 6 y 16	1	(0,3)
VPH 16 y 18	1	(0,3)
VPH 11	0	-
Total	321	(100)

VPH = Virus del Papiloma Humano; PCR = Reacción en Cadena de Polimerasa

Tabla 2. Resultados del Papanicolaou por tipo de VPH (6, 16, 18).

Reporte citológico del Papanicolaou (PAP)	Total		Presencia de			Presencia de cualquier VPH (6,16,18)	
	n	(%)	VPH 6	VPH 16	VPH 18	n	(%)
Normal	172	(53,6)	1	8	2	11	(6,4)
Inflamatorio	141	(43,9)	2	11	2	13**	(9,2)
AESI *	2	(0,7)	0	1	0	1	(50,0)
LEIB *							
Infección por papiloma	3	(0,9)	0	1	0	1	(33,3)
Displasia leve	1	(0,3)	0	0	0	0	-
LEIA *							
Displasia moderada	2	(0,6)	0	0	1	1	(50,0)
Total	321	(100)	3	21	5	27	(8,4)

* Lesiones cervicales; **AESI**: atipia epitelial de significado indeterminado; **LEIB**: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; **LEIA**: lesión escamosa intraepitelial de alto grado. ** Dos estudiantes presentaron 2 tipos de VPH

correspondieron a los PAP normal e inflamatorio. El 6,4% (11/172) estuvo dado para los PAP normal y el 9,2% (13/141) para los PAP inflamatorio. La distribución de los resultados del Papanicolaou y los tipos de VPH se puede apreciar en la tabla 2.

FACTORES ASOCIADOS A LESIONES CERVICALES O PRESENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La tabla 3 muestra la distribución de las participantes según la edad y algunos indicadores de conducta sexual. El riesgo de infección aumenta significativamente con la edad ($p=0,024$) y con mayores diferencias de edad entre la participante y su pareja sexual de mayor edad ($p=0,001$). Si bien no correlaciona con lesiones cervicales o presencia del VPH, el uso consistente de condón fue reportado con poca frecuencia (30%).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio a nivel nacional que reporta lesiones cervicales y VPH en estudiantes mujeres. En nuestro estudio se encontró una prevalencia para VPH de 8,4%; similar a lo encontrado en un estudio de población general, en mujeres en edad fértil asintomáticas (8,4%) realizado por Guerrero (Perú)⁷. Sánchez (México) realizó un estudio en estudiantes universitarias encontrando una prevalencia para el VPH de 14,4%⁸. Aunque el estudio de Sánchez demuestra que la prevalencia del VPH en genitales es mayor que a nivel de cuello uterino, esta diferencia se puede explicar porque el estudio de Sánchez utilizó muestra vaginal autoadministrada y la detección del VPH se realizó mediante la técnica de captura híbrida.

Chávez, entre 1997 y 1998, realizó una investigación en zonas rurales de Perú y encontró que las mujeres

menores de 30 años tenían citología compatible con lesión intraepitelial de grado bajo en 0,3% y de grado alto en 0,07%⁹. Herrera, entre 1994 a 1998, realizó un estudio con mujeres jóvenes en los hospitales de Arequipa y encontró que la prevalencia de lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años fue de 6,9%¹⁰. En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 2,5% para las lesiones cervicales en estudiantes mujeres de 18 a 26 años.

El cáncer de cuello uterino representa la causa más frecuente de mortalidad prevenible en mujeres^{1,11}. Ciertos patrones culturales, educación limitada y carencia de los servicios de salud adecuado pueden exponer a muchas mujeres a desarrollar neoplasia cervical uterina y probablemente expliquen la persistencia de su alta frecuencia en los países en vías de desarrollo como el Perú^{1,10,12}. Chávez, reporta que el riesgo de cáncer de cuello uterino empieza con el inicio de las relaciones sexuales, y toda mujer sexualmente activa debería tener exámenes periódicos de citología cervical⁹. En nuestro estudio se encontró que la cuarta parte de las estudiantes sexualmente activas se había realizado alguna vez la prueba del Papanicolaou y casi el 70% de ellas nunca llegaron a saber su resultado.

Algunos tipos de VPH se conocen como virus de "bajo riesgo" porque raramente se convierten en cáncer; estos incluyen los VPH-6 y VPH-11; y los de alto riesgo asociados con el cáncer cervical uterino, incluyen a los VPH-16, VPH-18, VPH-31 y VPH-45¹³⁻¹⁵. En nuestro estudio se encontró que la prevalencia para el VPH 16 fue del 5,9% y 1,2% para el VPH 18. Sin embargo, no todas las pacientes con infección por cepas de alto riesgo y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado desarrollan cáncer, pero si requieren el seguimiento pertinente^{10,15}.

Tabla 3. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano (VPH).

Variable	Tienen lesiones cervicales o VPH		No tienen lesiones cervicales o VPH		OR ¹	(IC 95%) ²
	N =32	(%)	N= 289	(%)		
Edad						
18 a 20 años	6	(18,8)	115	(39,8)	1	-
21 a 23 años	18	(56,3)	114	(39,4)	3,03	(1,16 – 7,90)
24 a 26 años	8	(25,0)	60	(20,8)	2,56	(0,85 – 7,71)
Edad en la primera relación sexual³						
Menos de 18 años	9	(28,1)	86	(29,8)	1	-
De 18 a más años	21	(65,6)	196	(67,8)	0,97	(0,46 – 2,06)
Uso de condón con su(s) pareja(s) sexuales³						
Siempre	8	(25,0)	55	(19,0)	1	
A veces	13	(40,6)	161	(55,7)	0,55	(0,22 – 1,41)
Nunca usaron	5	(15,6)	23	(8,0)	1,49	(0,44 – 5,06)
Numero de pareja(s) sexual(es)³						
Una pareja	11	(34,4)	144	(49,8)	1	
Más de una pareja	15	(46,9)	123	(42,6)	0,63	(0,28 – 1,41)
Diferencia de edades entre la pareja sexual de mayor edad y la edad de la participante³						
Menos de 1 año	2	(6,3)	77	(26,6)	1	
De 1 a 2 años	3	(9,4)	42	(14,5)	2,75	(0,44 – 7,11)
De 3 a más años	16	(50,0)	70	(24,2)	8,80	(1,95 – 39,62)

¹ OR = odds ratio bivariado; ² IC = intervalo de confianza; ³ los denominadores varían.

En nuestro estudio encontramos que el 8,4% de estudiantes fue positiva a algún tipo de VPH (6, 16, 18), siendo el más prevalente el VPH 16 y sólo el 2,5% de estudiantes presentaron lesiones cervicales según el reporte del Papanicolaou. En diversas series se reportan entre 20 a 40% de falsos negativos de estudios citológicos con relación a la colposcopia, la biopsia y la detección del virus por biología molecular^{16,17}. Además la sensibilidad del Papanicolaou para identificar mujeres con precursores del cáncer de cuello uterino es de sólo el 80%, por lo que raramente se detecta cáncer de cuello uterino de alto grado directamente con este tipo de prueba^{7,18}.

Las más altas prevalencias de infección por VPH se han hallado en mujeres menores de 25 años⁵. Las mujeres mayores tienen menor riesgo de contraer infección por el virus, posiblemente debido a inmunidad adquirida al VPH por exposiciones pasadas¹¹. Santos, refiere que la edad es un factor asociado¹³. En nuestro estudio encontramos lesiones cervicales o presencia del VPH con más frecuencia en edades de 21 a 23 años.

Estudios epidemiológicos han postulado la existencia de un agente transmitido sexualmente de hombre a

mujer, por ello se cree que el hombre cumple un papel importante en la transmisión del VPH^{4,8}. En este estudio se encontró que a mayor diferencia de edades con la pareja sexual masculina, se incrementa el riesgo de infección por el VPH. Esto probablemente se explique por la experiencia sexual del hombre durante los años transcurridos y por la multiplicidad de compañeras sexuales, a diferencia de las mujeres.

Se menciona diversos factores de riesgo para las lesiones cervicales uterinas, como la edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, uso de condón, uso de anticonceptivos orales y paridad^{9,12,19,20}. En este estudio no se demostró dichas asociaciones.

Este estudio presenta algunas limitaciones, el muestreo fue realizado por conveniencia, por eso los hallazgos no se extrapolan a nivel de población general. Además, se pudo presentar sesgo de selección, debido a que en los salones de clase se autoaplicaba las encuestas y luego se invitaba al centro médico de la institución educativa a todas las estudiantes para ser seleccionadas de acuerdo con los criterios de inclusión para el estudio y toma de muestras ginecológicas. Existió el riesgo

de que no acudan todas las estudiantes que habían tenido relaciones sexuales o que sólo acudan las que se percibieron en mayor riesgo.

En conclusión, la prevalencia de lesiones cervicales en mujeres estudiantes es alta (2,5%) si la comparamos con un estudio realizado en Perú en mujeres menores de 30 años de las zonas rurales (0,3%)⁹. La prevalencia del VPH es similar a lo encontrado en un estudio realizado en Perú en mujeres en edad fértil asintomáticas (8,4%)⁷. Sin embargo, es baja cuando la comparamos con la prevalencia de VPH (14,4%) a nivel de genitales⁸. La edad y la diferencia de edades con la pareja sexual se constituyeron como factores asociados a lesiones cervicales o presencia del VPH.

AGRADECIMIENTOS

A todas las autoridades de las instituciones educativas que colaboraron con el estudio, a todas las estudiantes que hicieron factible su desarrollo. Al Dr. Walter H. Curioso, Dra. Magaly Blas, Dra. Marcela Lazo, Lic. Clara Buendía y Marina Chiappe por su apoyo en la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lewis, Merle J. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
2. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Americas [página de internet]. World Health Organization; 2007. [Fecha de acceso: julio 2007] Disponible en www.who.int/hpvcentre
3. Luciani, S, Winkler, J. Prevención del cáncer cervicouterino en el Perú: lecciones aprendidas del proyecto demostrativo tamizaje y tratamiento inmediato (TATI) de las lesiones cervicouterinas. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2006.
4. Jastreboff AM, Cymet T. Role of human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. Postgrad Med J. 2002; 78(918): 225-28.
5. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med. 1997; 102(5A): 3-8.
6. Perú, Ministerio de Salud. Manual de normas y procedimientos para la prevención del cáncer de cuello uterino. Lima: Ministerio de Salud; 2000.
7. Guerrero I. Modelo de estudio de prevalencia de la infección por papilomavirus humano en una población asintomática. Acta Cancerol. 1993; 23(3): 37-41.
8. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. Salud Publica Mex. 2002; 44(5): 442-47.
9. Chávez S, Farías C, Sánchez S. Prevalencia y factores de riesgo asociados al Papanicolaou positivo en poblaciones rurales del Perú. Ginecol Obstet (Perú). 2000; 46(1): 17-28.
10. Herrera G, Camargo E, Chavez G. Lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años. Ginecol Obstet (Perú). 1999; 45(1): 33-37.
11. 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(7): 423-28.
12. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002; 359:1093-101.
13. Santos C, Muñoz N, Klug S, Almonte M, Guerrero I, Alvarez M, et al. HPV types and cofactors causing cervical cancer in Peru. Br J Cancer. 2001; 85(7): 966-71.
14. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus del papiloma humano, perspectivas en prevención y tratamiento. Rev Chil Obstet Ginecol. 2002; 67(4): 318-23.
15. Matsuura Y, Kawagow T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. Long time follow-up. Acta Cytol. 1998; 42(3): 625-30.
16. Oña J, Távora L, Avila E, Durand E. Evaluación de la citología cérvicovaginal y la colposcopia como método diagnóstico en la neoplasia intraepitelial cervical. Ginecol Obstet (Perú). 1997; 43(3):249-50.
17. Curiel J, Lozada R, Berumen J, Briones J, Catarino A. Detección citológica de virus del papiloma humano y su correlación con PCR: estudio prospectivo en 55 casos. Rev Mex Patol Clin. 1999; 46(2): 74-78.
18. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, et al. Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. J Infect Dis. 1995; 171(4): 1026-30.
19. Moreno V, Bosch X, Muñoz N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection. The IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002; 359:1085-92.
20. Cieza J, Cueva F, Uchiyama E, Linares V. Factores de riesgo en cáncer de cuello uterino. Ginecol Obstet (Perú). 1997; 43(2): 107-9.

Correspondencia: Obst. María Valderrama Calderón. Unidad de Epidemiología ETS y VIH, Facultad de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
Dirección: Cooperativa Amaquella II etapa, Mz: A-2 Lt: 7 S.M.P. Lima, Perú.
Teléfono: (51-1) 567-6803, (51-1) 9089-4323
Correo electrónico: maryvalca2002@yahoo.es