

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL EMBARAZO

Dra. Nina Gyneé Quintero Becerra*, Dr. Gonzalo Márquez Acosta**, Dra. Cristina Arteaga**, Dr. Olaya**, Dr. Carlos Aranda Flores***

*Alumna del Diplomado en Colposcopia

**Médico Adscrito a la Coordinación de Oncología

***Profesor Titular del Diplomado en Colposcopia y Coordinador de la Coordinación de Oncología

INTRODUCCION

El virus del papiloma humano (VPH) está involucrado en la mayoría de las enfermedades premalignas y malignas del cérvix, es la infección mas común transmitida sexualmente que afecta a millones de mujeres en Estados Unidos. La prevalencia de VPH en el tracto genital inferior es comparable entre las mujeres embarazadas que en las no embarazadas, con un porcentaje del 20 al 30%. El pico de incidencia de la infección ocurre después del inicio de la vida sexual y globalmente en la tercera década de la vida, tiempo que el potencial de reproducción de la mujer es máximo.⁽¹⁾

Esta infección es un hallazgo probable en la mujer embarazada, estudios recientes han reportado la detección de virus de VPH de alto riesgo por medio de DNA en el 37.2% de las mujeres embarazadas y en el 14.2% de las mujeres no embarazadas.⁽²⁾ Los tipos oncogénicos de VPH 16 y 18 son los mas comunes aún en el embarazo.⁽¹⁾ Los tipos de VPH no oncogénicos causan lesiones visibles (condilomas) en el tracto genital que pueden tener una rápida proliferación durante el embarazo en respuesta a los cambios hormonales, conduciendo a síntomas locales y en raras ocasiones causan papilomatosis laríngea en los infantes, lo cual corresponde al 1%.⁽¹⁾

Un concepto común es que el estado de inmunosupresión en el embarazo causa una infección más agresiva por VPH, sin embargo a la fecha no se ha mostrado evidencia que sugiera una historia natural diferente de la infección por VPH en el estado del embarazo.

Tampoco hay evidencia de que los efectos del embarazo modifiquen el porcentaje de infectividad, prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH.⁽¹⁾

ANTECEDENTES

El cáncer cervical es un asunto de salud publica importante en países menos desarrollados, con una incidencia de mas de 300, 000 casos al año en el mundo.⁽³⁾

En México, el cáncer cervical es la causa de muerte en más de la tercera parte de las muertes por cáncer en la población general y la primera causa de muertes en mujeres con cáncer.⁽³⁾

El virus de papiloma humano (VPH) es quizá la infección transmitida sexualmente más común en los Estados Unidos. Existen 5.5 millones de nuevos casos de VPH cada año y aproximadamente 20 millones de americanos están infectados. Existen mas de 100 tipos de VPH y aproximadamente 20 a 30 tipos infectan el tracto genital femenino; ciertamente el VPH está asociado a varias condiciones clínicas, VPH 6 y 11 causan comúnmente los condilomas genitales, aunque el VPH 16 y 18 causan neoplasia intraepitelial cervical y cáncer invasivo.⁽³⁾

Históricamente se pensaba que el embarazo tenía un efecto adverso en la evolución del cáncer cervical, sin embargo estudios más recientes demostraron que no existe diferencia en la supervivencia entre embarazadas e ingravidas con cáncer cervical, cuando se comparan por edad, etapa y año del diagnóstico. Al parecer, el embarazo no altera de manera importante el avance o el pronóstico del cáncer cervical.⁽³⁾

La función más importante del frotis de Papanicolaou anormal y la colposcopia durante el embarazo es identificar células de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino.⁽⁴⁾

El riesgo de neoplasia cervical y sus precursores es similar entre embarazadas e ingravidas, con una incidencia de 1.26 a 2.2% de lesiones intraepiteliales escamosas detectadas en la citología durante el embarazo. Alrededor de 86% de las lesiones intraepiteliales escamosas que se identifican durante la gestación se clasifican como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de bajo grado (NIC 1). El otro 14% son lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC 2, 3). En 0.19 a 0.53% de embarazadas se encuentra NIC diagnosticada histológicamente, pero el carcinoma del cuello uterino es raro y sólo ocurre en 1 de 3,000 embarazos.⁽⁴⁾

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL CERVIX EN EL EMBARAZO

Existen cambios fisiológicos normales del embarazo que alteran la morfología cervical y dificultan la identificación de alteraciones. Se alteran los componentes celulares debido a la elevación de estrógenos. Se observan cambios en el cérvix tales como el aumento de la vascularidad, edema, hiperplasia de las glándulas, metaplasia inmadura, decidualización del estroma cervical y reacción Arias-Stella.

En 30% de las embarazadas ocurre decidualización del estroma en el segundo y tercer trimestre. Las reacciones deciduales pueden producir cambios notables en el contorno de la superficie y parecer sospechosos de lesión.⁽⁴⁾

HISTORIA NATURAL DEL VPH EN EL EMBARAZO

El virus del papiloma humano esta involucrado en la mayoría de las lesiones preinvasivas e invasivas del cérvix. Ambos tipos oncogénicos y no oncogénicos pueden complicar el embarazo. La infección por VPH con tipos oncogénicos pueden conducir a una citología cervical anormal detectada durante el embarazo la cual requiere un diagnóstico oportuno y en casos indicados realizar tratamiento.⁽¹⁾

El efecto del embarazo en la historia natural de la lesión intraepitelial cervical es controversial. Algunos autores reportan que el embarazo no modifica la progresión de las lesiones moderadas a severas, otros describen una alta incidencia de regresión en el postparto.⁽⁵⁾

En un estudio de 138 mujeres con citología cervical anormal durante el embarazo, Ahdoot y colaboradores, reportaron un porcentaje de regresión postparto en células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) del 65%, en lesiones intraepiteliales escamosas de 64% y en lesión intraepitelial escamosa de alto grado del 47%.⁽⁵⁾

En un estudio australiano en donde se incluyeron 811 pacientes con citología anormal anteparto, encontraron un porcentaje de regresión similar a Ahdoot y colaboradores; pero reportaron un porcentaje de progresión del 7% a lesión intraepitelial de alto grado.⁽⁵⁾

Hasta la fecha no existe evidencia de que los efectos del embarazo modifican la infectividad, prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH.⁽¹⁾

CITOLOGIA ANORMAL EN EL EMBARAZO

El embarazo es la oportunidad ideal para realizar un tamiz de neoplasia cervical, por lo que se recomienda realizar un Papanicolaou en la primera visita prenatal y otra a las seis semanas del postparto, lo que ha mostrado reducir el porcentaje de falso negativo.⁽¹⁾ Sin embargo la exactitud diagnóstica del Papanicolaou puede ser alterada debido a los cambios fisiológicos del embarazo.⁽⁵⁾

La prevalencia de la citología anormal en el embarazo se estima de aproximadamente 0.5 a 3.0%. Los estudios realizados de PAP anormales, reportan los siguientes hallazgos citológicos durante el embarazo: abundancia de células deciduales degeneradas que pueden simular una lesión intraepitelial escamosa de alto grado, morfológicamente solo difieren por el mayor tamaño celular. El citotrofoblasto se distingue tan sólo por la presencia de un nucleolo prominente, también puede confundirse con lesión intraepitelial escamosa de alto grado, las células del sinciotrofoblasto pueden confundirse con el VPH, la metaplasia inmadura se ve con frecuencia, y también puede tener una imagen similar a lesión intraepitelial escamosa de alto grado en una citología. Las células de reacción Arias-Stella con

citoplasma vacuolado y núcleos atípicos agrandados con un nucleolo prominente puede imitar anomalías citológicas asociadas con adenocarcinoma endocervical.⁽⁵⁾

Londo y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 1377 citologías de pacientes obstétricas reveló que las células endocervicales estuvieron presentes en solo 44.1% de las muestras prenatales en comparación al 82% de las muestras en las citologías postparto.⁽⁵⁾

Todas las citologías anormales deben ser evaluadas de una forma similar al estado de no embarazo, siendo importante mencionar que no se deberá realizar curetaje endocervical en el embarazo, y no se repetirá el Papanicolaou en menos de 6 semanas postparto.⁽¹⁾

COLPOSCOPIA EN LA MUJER EMBARAZADA

Los principios de la colposcopia son los mismos que en las mujeres no grávidas. Los hallazgos en la colposcopia están relacionados a los cambios cervicales por el embarazo:⁽¹⁾

- Incremento en la friabilidad causada por la eversión del epitelio columnar
- Distorsión cervical por el empuje de la cabeza fetal
- Borramiento del segmento
- Aumento en los patrones vasculares
- Los cambios acetoblanco, puntillado, mosaico y vasos atípicos son similares tanto en mujeres embarazadas como en las no gestantes
 - Existe dificultad para distinguir entre metaplasia inmadura y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (efecto acetoblanco)
 - Las lesiones fuera del cérvix o en la parte alta de la vagina son más difíciles de visualizar debido a la amplia unión escamocolumnar y el incremento en la laxitud vaginal

Se deben tomar en cuenta las siguientes consideraciones en la colposcopia de la mujer embarazada:^(1,5)

- La colposcopia debe ser realizada por un colposcopista experto
- La examinación no satisfactoria puede volverse satisfactoria en seis a 12 semanas o a las 20 semanas de gestación (migración de la zona de transformación)
- La biopsia se limita a un área anormal visible
- Se deberá tener material preparado en caso de sangrado por la toma de biopsia
- Reevaluación de la lesión por medio de Papanicolaou o colposcopia cada ocho a 12 semanas
- Solo se volverá a tomar biopsia en caso de que la lesión muestre evidencia de progresión
- Realizar como diagnóstico solo si existe duda de cáncer invasor.

Durante el embarazo debe realizarse biopsia en toda imagen sospechosa especialmente en sospecha de lesión intraepitelial de alto grado, de cáncer invasor o de lesión glandular; Las biopsias son más propensas a sangrar durante el embarazo pero pueden ser controladas con nitrato de plata, con solución de Monsel o presión local.⁽¹⁾

MANEJO DE LA CITOLOGIA ANORMAL EN EL EMBARAZO

El manejo de una mujer embarazada que presenta citología anormal puede ser dividido de acuerdo a los hallazgos citológicos e histológicos.

Se ha reportado que el riesgo de progresión global de NIC1 a NIC 3 es del 1% por año, y de NIC 2 a NIC 3 es del 16% en un lapso mayor de dos años.

La lesión persistente o progresiva diagnosticada en el postparto debe ser tratada de acuerdo al algoritmo usado en el estado no grávido.⁽¹⁾

La American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) creó una guía para el manejo de la citología anormal.⁽¹⁾

Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US): Con este hallazgo por Papanicolaou está indicada la colposcopia, así también es apropiada la prueba de DNA para VPH posterior al reporte de ASCUS y si este es positivo, se indicará de nuevo colposcopia.⁽¹⁾

Células escamosas atípicas sin poder descartar una lesión de alto grado (ASC-H): En estas pacientes está indicada la colposcopia debido al riesgo incrementado de una enfermedad neoplásica.⁽⁵⁾

Lesión intraepitelial de bajo grado: Las lesiones de bajo grado no tienen un riesgo significativo de progresión a cáncer dentro del periodo gestacional. La guía de manejo consiste en repetir el Papanicolaou y la colposcopia cada ocho a 12 semanas.⁽¹⁾

Lesión intraepitelial de alto grado: Las lesiones intraepiteliales de alto grado deberán ser monitoreadas cuidadosamente, con citologías repetidas y colposcopias en forma similar, se tomará biopsia en casos de que la apariencia de la lesión empeore, o en caso de que la citología sugiera cáncer invasor. En el postparto la citología y la colposcopia deberá ser realizada hasta las seis semanas postparto.⁽¹⁾

Células glandulares atípicas (AGC): Ante este resultado citológico está indicada la colposcopia, sin embargo como ya se describió, el curetaje endocervical está contraindicado durante el embarazo.

Aproximadamente la mitad de las citologías que reportan AGC corresponden a lesiones citológicas escamosas, el manejo consiste en observación con colposcopia y citología.

Sin embargo, cuando realmente se trata de una lesión glandular, es necesario realizar colposcopia por personal con experiencia ya que está contraindicado el curetaje endocervical en este periodo.

Dependiendo del grado de anormalidad citológica, tal como adenocarcinoma-in-situ, o de la apariencia colposcópica estará indicado realizar como diagnóstico.⁽⁵⁾

En general, cuando existe neoplasia intraepitelial cervical es confirmada por biopsia, se dará manejo conservador y vigilancia durante el embarazo con citología y colposcopia cada ocho a 12 semanas hasta el término del embarazo, está indicado el tratamiento definitivo a las seis a ocho semanas postparto.⁽⁵⁾

El principal objetivo durante el embarazo es la identificación de la paciente con una enfermedad invasora, así el seguimiento anteriormente mencionado es apropiado. Si los resultados tanto de la evaluación colposcópica como de la histológica sugieren invasión, estará indicado realizar como diagnóstico,⁽⁵⁾ por lo que el cono cervical durante el embarazo se reserva solo para la sospecha de cáncer invasor. A este respecto, es importante mencionar que la conización clásica en el embarazo puede resultar en una hemorragia (>500ml) en el 10% de las pacientes, necesitando un tapón vaginal, transfusión y hospitalización, también puede ser causa de: aborto, pérdida fetal y incremento en los porcentajes de muerte perinatal; el riesgo de una hemorragia significativa incrementa con cada trimestre de gestación (<1%, 5%, 10%, respectivamente). La pérdida fetal espontánea en el primer trimestre después de la conización se ha reportado tan alta como del 18% en comparación con el porcentaje de pérdida del 10 al 15% de los otros trimestres. Tabla 1.⁽¹⁾ La tasa de muerte perinatal postconización se reporta del 5%. Si está absolutamente indicado, un cono diagnóstico se debe realizar entre la semana 14 a la 20 de la gestación con o sin cerclaje.⁽¹⁾

Cuando existe deseo de embarazo con un carcinoma microinvasivo se manejará de una manera conservadora, debido a que el retraso de 24 semanas en el tratamiento no se ha asociado con un peor pronóstico.⁽¹⁾

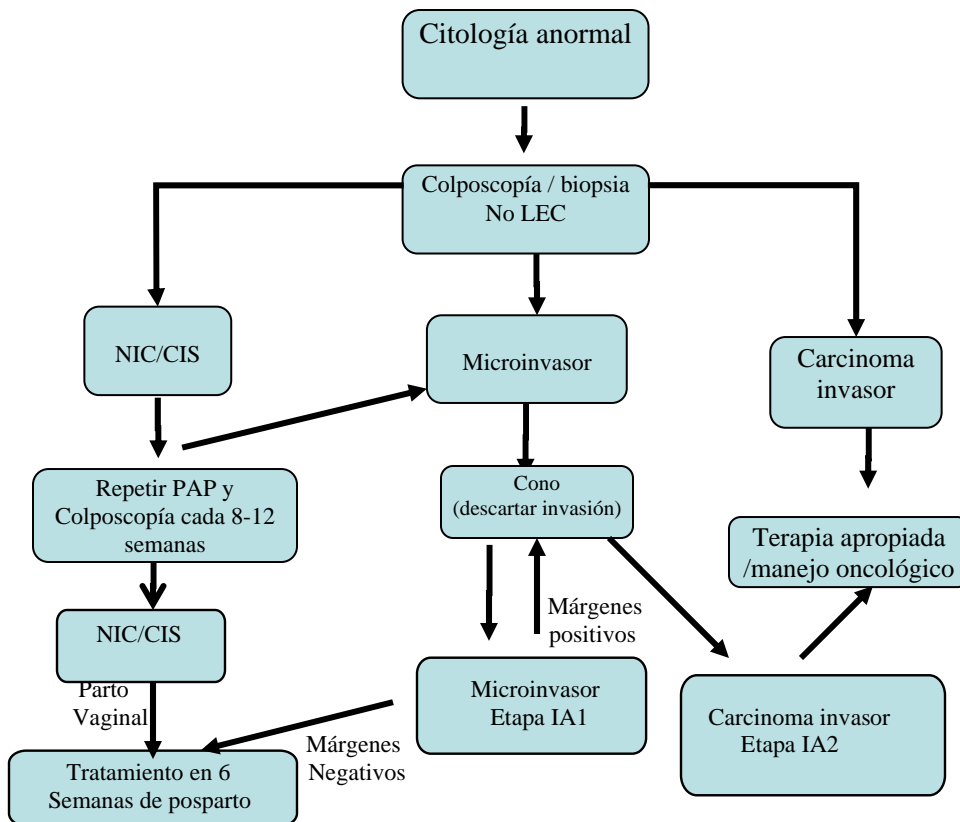
Dentro de las técnicas para la realización del cono durante el embarazo se encuentra la **LEEP** sin embargo no muestra datos que prueben una ventaja de esta en comparación con el cono frío (bisturí), con relación a hemorragia o márgenes positivos.⁽⁶⁾ Figura 1.

Tabla 1.

| CONO | 1er Trimestre | 2do Trimestre | 3er Trimestre |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|
| Riesgo de hemorragia | <1% | 5%* | 10% |
| Pérdida fetal | 18% | 10%* | 15% |

* El cono se deberá realizar entre la semana 14 a la 20 de gestación, preferentemente en la semana 16.

Figura 1: Algoritmo para el manejo de Papanicolaou anormal en mujeres embarazadas
 Legrado endocervical (LEC); Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC); cáncer in
 In situ (CIS)⁽¹⁾



PRESENCIA DE VPH EN EL LIQUIDO AMNIOTICO, CERVIX Y PLACENTA

Se han identificado la presencia de elementos dentro de las regiones reguladoras de muchos tipos de VPH anogenitales, que responden a la progesterona. La expresión de genes celulares específicos pueden ser modulados inicialmente por las hormonas y posteriormente estos genes activados pueden modular la expresión de VPH en la célula; así se ha sugerido que en el VPH 16 responde a acción hormonal directa. Se reportado que la progesterona puede actuar sobre las células infectadas por VPH y causar una estimulación durante el embarazo que resulta en un incremento en el número de copias del genoma viral y proliferación de las células infectadas.⁽⁷⁾

Ambruster y colaboradores, realizó un estudio en 37 muestras de líquido amniótico, de estas 24 (64%) mostraron DNA positivo para VPH. Parece que existe una correlación entre la presencia de DNA positivo para VPH en el líquido amniótico y las muestras histológicas. Esto sugiere que en una mujer embarazada que tiene lesiones cervicales por VPH confirmadas por histología tiene mayor probabilidad de transmitir el virus al feto.⁽⁷⁾

La detección del DNA positivo para el VPH en el líquido amniótico parece ser independiente de la edad gestacional en la que la amniocentesis es realizada. La presencia de VPH positivo en el líquido amniótico indica que el virus tiene la capacidad de cruzar eventualmente la barrera placentaria.⁽⁸⁾

Las células mononucleares en la sangre materna no están infectadas, así que parece que la infección no se transmite por vía hematogena. Existen diferentes estudios que prueban que el

porcentaje de transmisión a los neonatos que nacen por cesárea, es menor que por nacimiento vaginal. Sin embargo no se ha comprobado que la cesárea previene la infección por VPH al feto, debido a que existe la posibilidad de transmisión in útero. Tseng y colaboradores, reportaron infección de VPH en células mononucleares en mujeres y en sangre del cordón umbilical de los neonatos.

La ruta por la cual el VPH infecta los compartimentos fetales tales como la sangre de cordón o el líquido amniótico no es conocida, un proceso de extensión local entre la vulva, cérvix y líquido amniótico puede ser otra posibilidad.⁽⁸⁾

CORRELACION COLPOSCÓPICA E HISTOLÓGICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON PAPANICOLAOU ANORMAL Y SU REGRESION EN EL POSTPARTO

La correlación entre la citología y la histología varía del 75 al 85% en diferentes estudios. Siddiquid y colaboradores, realizaron un análisis retrospectivo en 100 pacientes con resultados de Papanicolaou con ASCUS, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, el 64% de las lesiones tuvieron una regresión posparto ($P < 0.003$) y 34% no mostraron cambios, solo el 3% tuvieron una progresión y ninguna con enfermedad microinvasora, además ninguna tuvo contraindicación para la vía vaginal.⁽⁹⁾

A diferencia de las lesiones intraepiteliales escamosas, el carcinoma in situ persiste en las pacientes postparto en un 67-80% de los casos, por lo que se debe continuar el monitoreo durante el embarazo.⁽⁷⁾

Broderik, y colaboradores realizaron en el 2002 un estudio de correlación histológica y colposcópica en pacientes embarazadas con ASCUS, el estudio duró cuatro años, con un total de 122 pacientes incluidas, 58 de las pacientes estaban embarazadas y 64 pacientes no embarazadas, la edad promedio para pacientes obstétricas de 26.9 años (rango de 18-37 años) y para las pacientes no embarazadas de 31.0 años (18-44 años). De las pacientes no embarazadas a 32 (50%) no se les detectó NIC por histología, en comparación con las pacientes embarazadas quienes 15 de las 45 (33.3%) se les realizó biopsia postparto en los primeros 6 meses y de estas se detectó NIC en 12 de las 45 (26.7%) en el periodo postparto y también se detectó NIC en 26 de las 64 (40.6%) de las pacientes no embarazadas.

NIC 2 y 3 se detecto en 2 de las 45 (4.4%) pacientes en el posparto contra 6 de las 64 (9.4%) de las pacientes ginecológicas. Una de las pacientes embarazada con ASCUS se le detectó cáncer cervical (2.2%). En general la lesión de neoplasia intraepitelial cervical se detectó en 14 de 45 (33.3%) en el postparto comparadas con 32 de las 64 (50%) en las no embarazadas.⁽⁹⁾

Dolac y colaboradores, en el año 2003 realizaron un estudio en mujeres con Papanicolaou anormal, para valorar la necesidad de repetición colposcópica durante el embarazo.

Se incluyeron en el estudio a 153 pacientes con edad promedio de 23 ± 5.6 años, edad gestacional de 25 ± 7.6 semanas. De estas pacientes 8 (5.9%) tuvieron VIH, 87 (64.4%) tuvieron resolución vía vaginal. Los resultados de Papanicolaou son los siguientes: ASCUS (2.2%), VPH (62.2%), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (19.3%), lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (13.3%) y otros (5.1%). Se realizó colposcopia a las 135 pacientes en las cuales se obtuvieron los siguientes resultados: Examen normal (18.5%), NIC 1 (16.3%), NIC 2 (3.7%), NIC 3 (3.0%). Se comparó el Papanicolaou inicial prenatal y el de posparto, 12 (8.9%) progresaron a lesión intraepitelial de alto grado, ninguna a carcinoma, 41 (30.4%) permanecieron igual, y 54 (40%) tuvieron regresión en lesiones de bajo grado, 10 (7.4%) de las pacientes tuvieron regresión ya sin lesión intraepitelial, 46 (34.1%) pacientes tuvieron prueba de Papanicolaou normal en el postparto. Por lo tanto se considera que en un gran porcentaje de las pacientes embarazadas tienen regresión en el postparto, las lesiones de bajo grado generalmente no sufren cambios gradual de la lesión por lo cual el autor considera no requieren repetir evaluaciones durante el embarazo.⁽¹⁰⁾

En otro estudio realizado por Antonio G., y colaboradores, en el año 2000 durante siete años se revisaron 127 pacientes embarazadas con una edad promedio de 24 años de edad, la citología mas frecuente fue lesión intraepitelial escamosa de bajo grado en 80 (63%), continuando con lesión intraepitelial de alto grado en 44 (34.6%), con ASCUS 2 (1.6%), con carcinoma invasor 1 (0.8%), se

observó que no existe una buena correlación ya que por colposcopia con biopsia dirigida los resultados fueron: De las 127 pacientes: normal en 3 (2.4%), NIC 1 en 80 (63%), NIC 2 en 40 (31.5%), cáncer invasor en 4 (3.1%). Se tomaron biopsias en el 80.3% de las pacientes. Se diagnosticaron cáncer invasor en 2 de las lesiones de bajo grado y 5 en las lesiones de alto grado en las citologías. Se realizaron 4 conos diagnóstico en el segundo trimestre en las cuales no se presentó morbilidad para la gestante ni el producto.⁽¹¹⁾

Ueki y colaboradores en el año de 1995 revisaron 7 725 citologías en mujeres embarazadas de las cuales 65 (0.84%) tuvieron citología anormal. Un total de 27 (35%) de las pacientes obtuvieron biopsias anormales. Con una correlación de 76% entre la citología y la histología. Se revisaron un total de 20 pacientes posterior al parto y se obtuvieron los siguientes resultados: 10% regresaron, 80% persistieron y 10% progresaron; pero no se refiere el tipo de lesiones.⁽¹²⁾

Yamazaki y colaboradores, en el año 2005 realizo un estudio en 2,919 pacientes embarazadas y obtuvo los siguientes resultados: (Cuadro 1).

Cuadro: 1. Correlación citológica, colposcópica e histológica durante y posterior al embarazo.

| Estudio y año | Num. pacientes | Resultado de Papanicolaou | Colposcopia | Regresión Postparto |
|---------------------------------|--------------------------|---|--|---------------------|
| González 2000 ⁽¹¹⁾ | 127 | ASCUS=2 (1.6%) LIEBG=80 (63%) LIEAG=44 (34.6%) Invasor=1 (0.8) | Normal=3 (2.4%) NIC I=80 (63%) NICII=40 (31.5%) Invasor=4 (3.1%) | 61.5% |
| Broderick 2002 ⁽⁹⁾ | Total=122 Embarazo=58 | ASCUS=15 | Lesión AB=30 de 58 (52.7%) | 46.9% |
| | No embarazada =64 | ASCUS=32 | AB=47 DE 64 (73.4%) | 50% |
| Dola, Chi. 2003 ⁽¹⁰⁾ | 135 | ASCUS/LIS/ VPH=62.2% LIBG=19.3% LIAG=13.3% Otros=5.1% | Realizó en 94 pacientes Normal=18.5% NIC I=16.3% NIC II=3.7% NIC III=3.0% | 40% |

Mc Crory y colaboradores, en 1999 realizaron un meta-análisis en la población general e indican que un solo frotis de Papanicolaou tiene una sensibilidad del 51% y especificidad del 98% para detectar lesiones de alto grado. Los resultados falsos negativos en casi el 33%, los cuales fueron atribuibles a error en la interpretación de las laminillas y 66% a una mala calidad de muestra y preparación de laminillas.⁽¹¹⁾

Se realizó un estudio publicado por Ostor AG, sobre la historia natural de la neoplasia intraepitelial en la población general de mujeres sin embarazo.⁽¹³⁾ Cuadro 2.

Cuadro: 2. Estudio realizado 1950 a 1993 reporto la regresión de la NIC según su grado en población en general de mujeres sin embarazo.⁽¹²⁾

| Lesión | Regresión | Persistencia | Progresión | Cáncer invasor |
|--------|-----------|--------------|------------|----------------|
| NIC 1 | 57 % | 32% | 11% | 1% |
| NIC 2 | 43 % | 35% | 22% | 5% |

| | | | | |
|-------|------|-----|---|-------|
| NIC 3 | 32 % | 56% | - | > 12% |
|-------|------|-----|---|-------|

CONDILOMAS EN EL EMBARAZO

El embarazo favorece la aparición de condilomas en la región anogenital, ya que durante los dos primeros trimestres de la gestación, la inmunidad está disminuida contra el VPH, que explica la mayor frecuencia de persistencia de los mismos durante el embarazo. Pero esta pobre respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se acentúa en el post-parto, con una depuración muy alta de la infección.⁽¹⁴⁾ La frecuencia de condilomas en el embarazo oscila desde 1 al 3%. La localización mas frecuente es: vulvoperineal (80%), vaginal (35%) y en cérvix (20%).⁽¹⁵⁾

En la localización vulvoperineal, las áreas en donde aparecen con mayor frecuencia, son las de mayor roce durante el coito, como el introito, la horquilla vulvar y los labios, tanto mayores como menores; el aumento de secreciones parece facilitar la propagación de las lesiones condilomatosas. Las lesiones suelen ser exofíticas, como masas blandas, rosadas o blanquecinas e hiperqueratósicas.^(16,17)

Existe aproximadamente 30 tipos virales mucotrópicos, los tipos virales de mayor frecuencia son el 6 (94%) y el 11 (10%) y con menor frecuencia VPH 54 (8%), y VPH 58 (8%).⁽¹⁵⁾

El periodo de incubación del virus es de seis a ocho meses, el condiloma es muy contagioso, se ha descrito que el preservativo no tiene una protección del 100%, se sabe que en pacientes de riesgo protege en un 60%, y el uso de anticonceptivos orales por más de 10 años también es un riesgo y la regresión espontánea es incierta, el riesgo de transmisión aumenta en relación con el número de parejas sexuales (más de cinco compañeros sexuales, aumenta hasta siete veces mas el riesgo), enfermedades de transmisión sexual, con historia de herpes y uso de anticonceptivos orales.⁽¹⁸⁾

Las lesiones pueden ser asintomáticas o sintomáticas (prurito, descarga vaginal, sangrado, síntomas obstructivos en uretra, vagina o recto y dispareunia). Existen los siguientes tipos de condilomas: a) acuminado clásico (coliflor), b) queratinizante con superficie rugosa, c) micropapular y d) planas. Se deberá hacer diagnostico diferencial con: tejido microglandular y micropapular, molusco contagioso, condiloma lata, lunares y cáncer.⁽¹⁹⁾

Desde la década de 1950 y en recientes artículos se sugiere la transmisión vertical del VPH, ya que el reporte de la tasa de transmisión vertical a través de la aspiración de secreciones vaginales en el nacimiento es tan bajo como del 0% y tan alta como 80.9%. Tales diferencias se pueden deber a la sensibilidad del método empleado para detectar el DNA del VPH.⁽⁴⁾

Se reporta que el VPH no se transmite de una manera frecuente en el periodo neonatal, sin embargo los estudios publicados se contradicen, algunos estudios han mostrado una transmisión a los infantes de mujeres infectadas con el VPH del <1.5%, aunque otros estudios reportan una prevalencia en los neonatos del 32% al 72% en niños nacidos de una mujer con infección de VPH y del 5 al 29% en niños nacidos de mujeres sin infección de VPH. La prevalencia estimada puede variar ampliamente debido a las diferencias en las poblaciones, los métodos para toma de muestra, la especificidad del laboratorio o puede que simplemente indican contaminación con las células maternas infectadas.⁽²⁰⁾

El tiempo de ruptura del amnios tiene un papel importante en tiempo del nacimiento el cual predice un factor crítico para predecir la transmisión (mayor riesgo más de cuatro horas de ruptura del amnios), los infantes positivos por VPH deben ser considerados como contaminados por las secreciones de la madre, ya que el virus es eliminado varios meses después del nacimiento.⁽²⁰⁾ Cuadro 3

Cuadro 3: Estudios realizados sobre la transmisión vertical del VPH materno-fetal

| Estudio y año | Número Paciente | DNA VPH (+) en el embarazo | DNA de VPH transmisión vertical durante embarazo y neonato | Tipo VPH | Observaciones |
|----------------|-----------------|----------------------------|--|-----------|---|
| Wolfgang Eppel | 226 (biopsia) | 44(24.6%) | 36 en placenta y | 3, 5, 8 y | Riesgo aumentado de cariotipo fetal anormal (en 12 pacientes) |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------|---|--------------------------|---|
| 2000 ⁽⁸⁾ | realizada en 147 pacientes | | líquido amniótico | 24 | |
| Xu S 1998 ⁽²¹⁾ | 30 | 16(23.3%) | Orofaringe=14 (46.7%) Líquido amniótico=3 (23.11%) | 6,11,16,18,31,33,35 y 38 | Solo un neonato con secreción orofaríngea (+) de los 3 positivos en líquido amniótico |
| Patricia Tenti 1999 ⁽²²⁾ | 711 | 37 (5.2%) | Nasofaringe RPM de + 2hrs=7 de 21 RPM de+ 4 hrs=4 de 5 | 6,11,16,18 y 33 | Detección 11 neonatos nacidos vía vaginal |
| Deng D. 1997 ⁽²³⁾ | 96 | 31(32.2%) | Sangre periférica=57.6% Placenta=60% | 6 y 11 | Paciente condilomas acuminados 92.3% |

R

PM= ruptura prematura de membranas

La inspección visual de la vulva, vagina, cérvix y periné es la herramienta más importante para el diagnóstico de las verrugas genitales. Usualmente las verrugas son lesiones aisladas pero pueden formar placas confluentes.⁽²⁴⁾ En algunos estudios se reporta la resolución espontánea de los condilomas en un lapso de tres meses en el 20 al 30% de las mujeres.⁽¹⁴⁾

La biopsia no debe ser rutinaria, sin embargo se realiza en los casos en que la verruga tiene una presentación no usual como hiperpigmentación, ulceración o sospecha de cáncer.⁽³⁾

MANEJO DE CONDILOMAS ACUMINADOS EN EL EMBARAZO

Las verrugas genitales visibles pueden resolverse espontáneamente, permanecer igual o aumentar de tamaño. El objetivo de tratamiento es eliminar las verrugas sintomáticas.⁽¹⁴⁾

En mayoría de los estudios demuestra que los condilomas se deben de tratar dependiendo del:

- Tamaño (lesiones grandes)
- Sintomatología (dolor, obstrucción o hemorragia)
- Número de condilomas
- Riesgo transmisión del VPH al infante aunque es rara, es preocupante para la mujer embarazada.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Bruce Pastner y colaboradores, refieren que las indicaciones del tratamiento de condilomas en el embarazo son: condilomas que causen dolor o sangrado, potencial de infección, posible obstrucción del trabajo de parto y riesgo de infección a las vías respiratorias neonatales.⁽²⁴⁾

Existen diversas modalidades de tratamiento, sin embargo durante el embarazo está indicado el láser, crioterapia, escisión local y la aplicación de ácido tricloroacético o bicloroacético al 80 o 90% el cual es aplicado a cada verruga y tiene porcentajes de depuración entre el 60 y el 80%.⁽¹⁴⁾ En la aplicación se desarrollara una capa blanca y el tratamiento se repetirá semanalmente. Está contraindicada durante el embarazo la podofilina, 5 fluoracilo e imiquimod debido a sus efectos neurotóxicos, mielotóxicos y malformaciones en el feto.^(24,28)

Arena S, y colaboradores, realizaron un estudio en 115 mujeres embarazadas con lesiones de condiloma acuminado, se valoró los resultados obtenidos con tratamiento a base de vaporización láser, en el que solo una de las pacientes no fue tratada, los casos de persistencia y recurrencia fueron clasificados según la semana de gestación y localización de la lesión.⁽⁷⁾

Se obtuvieron los siguientes resultados: no hubo éxito en la terapia en el 7.83% de los casos, no hubo recurrencia en las que recibieron tratamiento en el tercer trimestre, no se observaron complicaciones como muerte intrauterina ni aborto; por lo que se considera que el tratamiento con vaporización láser es el método más efectivo en la paciente con condiloma acuminado.⁽⁷⁾

Gay y colaboradores en 2003 realizó un estudio en 18 pacientes embarazadas con condiloma genital mediante vaporización láser, no se tomó en cuenta una edad gestacional específica (15-38 semanas), durante el seguimiento solo dos pacientes tuvieron recurrencia, por lo que se repitió el

tratamiento antes del nacimiento y posterior al parto dando como resultado que ninguna paciente tuvo condiloma acuminado. No se presentaron complicaciones ni en la madre ni en el producto, por lo que se consideró un tratamiento efectivo y seguro.⁽⁷⁾

Wozniak y colaboradores, en 1995 trataron 11 pacientes embarazadas con condiloma acuminado en la región anogenital mediante vaporización láser, se realizó entre la semana 28 y la 35 de gestación, nueve de las pacientes no presentaron lesión, dos pacientes se les tuvo que realizar una segunda terapia de láser en un espacio de tres semanas. Todas las mujeres tuvieron una resolución vaginal sin complicaciones.⁽²⁷⁾

Ferenczy, en 1984 refiere que la terapia más efectiva es el láser de bióxido de carbono, con una recurrencia de 14, 33 y 17% de las pacientes tratadas durante el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente. La terapia láser es útil para el manejo de condilomas urogenital y anal durante el embarazo y la más efectiva cuando se trata de embarazo a término.⁽²⁷⁾

Audra P y colaboradores en 1990 realizaron un estudio en mujeres embarazadas para determinar infección por VPH. Se obtuvo una tasa del 1 al 3% con VPH, se trataron las lesiones de condiloma acuminado y plano por vaporización láser sin complicaciones, excluyendo lesiones de alto grado o microinvasor. Se indicó cesárea solo en condilomas voluminosos o floridos los cuales no fueron tratados o persistieron al tratamiento.⁽²⁹⁾

Adelson y colaboradores, realizaron también un estudio para tratar el condiloma acuminado durante el embarazo con vaporización láser, se trataron a las pacientes con edades gestacionales entre la 13 y la 35, no hubo recurrencia durante el embarazo.⁽²⁹⁾

Crioterapia

Bregman y colaboradores en 1984 refieren que la crioterapia es un método seguro y confiable para el tratamiento del condilomas vulvares durante el embarazo, estos autores realizaron un estudio en donde se incluyeron 34 mujeres embarazadas con condiloma acuminado; cuatro pacientes en el segundo trimestre y 30 pacientes en el tercer trimestre del embarazo. No hubo complicaciones fetales, maternas o neonatales posterior a la criocirugía. Se concluyó que la crioterapia disminuye el número de cesárea electiva en casos de condiloma acuminado.⁽³⁰⁾

Terapia combinada

Schwartz y colaboradores en 1988 refieren que los condilomas acuminados causan problemas para el obstetra, ya sea mecánicos tratándose de condilomas grandes y el riesgo de transmisión del virus del papiloma humano al feto durante el parto.

En el estudio se evaluaron 32 pacientes embarazadas en donde se utilizó vaporización láser y ácido tricloroacético al 85%. En 31 de las 32 pacientes (97%) se les dió una terapia combinada. Solo se presentó una complicación por pielonefritis, secundaria al catéter vesical. Este autor describe el método por vaporización láser, como el que tiene mayor ventaja en la mujer embarazada que cursa con condiloma acuminado, debido a la baja incidencia de complicaciones y de recurrencia. En los condilomas extensos que no remiten se debe de realizar cesárea. Cuadro 4.⁽²⁵⁾

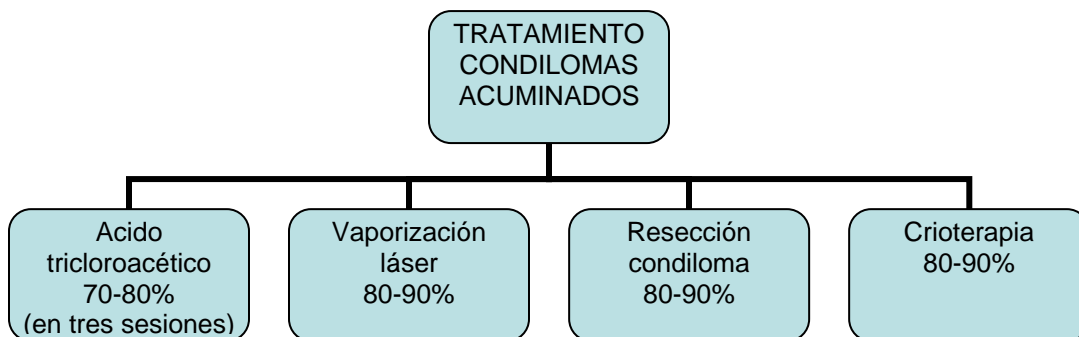
En otros estudios realizados en la población en general con condiloma acuminado, reportan la tasa de éxito y de recurrencia las diferentes modalidades de tratamiento. Vaporización láser eficacia del 87% y recurrencia de 50%, si se dejan márgenes positivos. Crioterapia (óxido nitrógeno y nitrógeno líquido) con recurrencia del 40%. La terapia combinada tiene una recurrencia con márgenes positivos de 67% y con márgenes negativos del 9%. Electrocirugía con recurrencia del 70% con márgenes positivos.

En general la recurrencia de verrugas genitales es del 30-60%. Figura 3.⁽³¹⁾

Cuadro: 4 Indicaciones por las cuales se debe dar manejo del Condiloma Acuminado en Mujeres embarazadas.^(25- 27, 32)

| | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Gunter 2003 ⁽¹⁹⁾ | Obstrucción uretra y recto | Obstrucción del canal de parto | Hemorragia e infección del condiloma | Laceración de la lesión en el parto | Riesgo de papilomatosis laríngea en el neonato |
| ACOG 1994 ⁽³³⁾ | Lesiones grandes | Obstrucción del canal de parto | Infección de la lesión | Maceración de la lesión | Riesgo de papilomatosis laríngea en el neonato |
| Gary D. 1989 ⁽³³⁾ | Lesiones grandes | Obstrucción del canal de parto | Hemorragia | Dehiscencia de episiotomía | Riesgo de papilomatosis laríngea en el neonato |
| Schwartz 1988 ⁽²⁵⁾ | Dolor u obstrucción (uretra y vejiga) | Obstrucción del canal de parto | Hemorragia condiloma corioamnioitis (ruptura de membranas) | Dehiscencia de episiotomía Fístulas | Riesgo de papilomatosis laríngea en el neonato |
| Bruce Patsner 1984 ⁽²⁶⁾ | Dolor sitio condiloma acuminado | Obstrucción del canal parto | Hemorragia | | Riesgo de papilomatosis laríngea en el neonato |
| Ferency 1984 ⁽²⁷⁾ | Proliferación a uretra y ano | Obstrucción del canal de parto | Infección | | Riesgo de papilomatosis laríngea en el neonato |

Figura 3. Manejo de condilomas durante el embarazo y su tasa de éxito en general



Complicaciones del tratamiento⁽³¹⁾

- Ruptura de membranas
- Parto prematuro
- Sangrado excesivo
- Infección
- Dolor en sitio tratado
- Edema

PAPILOMATOSIS RECURRENTE DEL TRACTO RESPIRATORIO

La verdadera incidencia y prevalencia de la papilomatosis respiratoria recurrente (RRP) es desconocida debido al espacio de tiempo entre el inicio de la disfonía o los cambios en la voz y el diagnóstico definitivo. En 1995, basado sobre una revisión de otorrinolaringólogos en Estados Unidos: The Task Force reportó un proyecto de un total de 3 623 nuevos casos y de 9 015 casos activos de papilomatosis respiratoria recurrente en adultos y un proyecto de un total de 2 354 nuevos casos y de 5 970 casos activos de papilomatosis respiratoria recurrente en niños. En este proyecto se reportó que

se realizaron más procedimientos quirúrgicos sobre la población pediátrica que en los adultos de una forma significativa (16,597 versus 9284). Los datos de The Task Force fueron extrapolados para estimar una prevalencia de papilomatosis respiratoria recurrente de 4.3 por 100,000 niños y 1.8 por 100,000 adultos en los Estados Unidos.⁽³⁴⁾

Existen dos formas clínicas distintas de papilomatosis respiratoria recurrente: la forma juvenil y la de inicio en la etapa adulta. La forma de inicio juvenil se diagnostica más frecuentemente entre los dos y los cuatro años de edad, el 75% del diagnóstico se realiza después del quinto año de edad; es igualmente frecuente en los niños que en las niñas cuando se presenta en los menores de 12 años de edad y es generalmente más agresivo que la forma adulta. El virus más frecuentemente encontrado en la condilomatosis laríngea en niños es el 6 y el 11, la tendencia a recurrir y diseminarse a través del tracto respiratorio.⁽³⁴⁾

Factores de riesgo para papilomatosis laríngea

El virus VPH 6 y 11 son los tipos más comunes en los condilomas acuminados y múltiples investigadores reportan la asociación entre las madres quienes tienen infección por VPH y su incidencia con RRP. En series distintas del 50 al 70% de los pacientes quienes tienen RRP en su forma juvenil nacieron de madres quienes habían tenido verrugas genitales durante el embarazo. Se presenta comúnmente en: niños del primer nacimiento, nacimientos vaginales y nacimientos de madres adolescentes. El porcentaje de la infección clínica de la mujer embarazada en los Estados Unidos se estima entre el 1.5% y el 5%, sin embargo solo 1 en 400 niños quienes nacieron de madres quienes tuvieron condilomas activos, contraen la RRP.⁽³⁴⁾

Frecuentemente presentan síntomas como disfonía, estridor y distrés respiratorio después del tratamiento no exitoso de un crup recurrente, asma o bronquitis severa. El curso clínico es impredecible, la transformación maligna es posible en papilomatosis crónica invasiva.⁽³⁴⁾

Generalmente el diagnóstico de RRP es clínico basado en la apariencia de las lesiones en la vía aérea y se confirma mediante histopatología.⁽³⁴⁾

Las modalidades del tratamiento que son viables en la actualidad incluyen: escisión fría, ablación con láser CO₂, ciclofovir, alfa interferón, indol-3-carbinol y terapia fotodinámica.

El tratamiento con láser CO₂ permite una ablación precisa de las lesiones con una hemostasis excelente. Task Force reportó que el 92% de RRP respondían con la ablación con láser CO₂ como tratamiento inicial.⁽³⁴⁾

La enfermedad que se diagnostica antes de los 5 años de edad requiere más intervenciones quirúrgicas. Más recientemente, Wiatriak y colaboradores, en un estudio prospectivo y longitudinal de 73 pacientes quienes tenían RRP en su forma juvenil demostraron que los pacientes quienes estuvieron infectados con VPH tipo 11 tuvieron una enfermedad más agresiva que aquellos quienes se infectaron con el VPH 6, así tuvieron más intervenciones quirúrgicas, mayor terapia adyuvante alta incidencia de enfermedad pulmonar y traqueal y mayor necesidad de traqueotomía.⁽³⁴⁾

El único factor que predice la remisión de la enfermedad es la edad del diagnóstico, con un máximo de probabilidad de remisión de 44.2%, si la enfermedad inicia después de los 3.6 años de edad. Pacientes quienes requirieron menos de cuatro procedimientos en el año posterior al diagnóstico tienen más probabilidad de experimentar remisión que aquellos quienes requirieron más de cuatro cirugías en el año posterior al diagnóstico.⁽³⁴⁾

En el año 1995 The Task Force estimó un costo quirúrgico anual en los procedimientos de RRP de más de 150 millones de dólares en los Estados Unidos de Norteamérica. Los investigadores especulan sobre el costo-beneficio de ofrecer a las mujeres que tienen condilomas una cesárea electiva en un esfuerzo por disminuir los nuevos casos de la RRP.⁽³⁴⁾

CONCLUSIÓN

El resultado anormal de un frotis de Papanicolaou causa ansiedad en las mujeres, en particular por temor al cáncer y la posible pérdida de la función reproductora. Estas preocupaciones se agravan durante el embarazo, cuando la inquietud por un posible daño al feto puede volverse relevante. La

función más importante del Papanicolaou anormal y la colposcopia durante el embarazo es excluir cáncer invasor.⁽²⁾ El manejo de la citología anormal en el embarazo es similar al de la paciente no embarazada, sin embargo el efecto del embarazo dificulta distinguir las lesiones de los cambios cervicales que se dan en el embarazo. El objetivo durante el periodo prenatal es el seguimiento de la paciente para descartar una enfermedad invasora. La biopsia cervical puede realizarse de una manera segura, pero los procedimientos excisionales están asociados a un riesgo significativo de sangrado y pérdida del embarazo.⁽⁵⁾

El manejo conservador en las lesiones intraepiteliales cervicales durante el embarazo es la regla y se deberá llevar un seguimiento riguroso de las lesiones para ofrecer el manejo mas adecuado para el bienestar tanto de la madre como del feto.⁽¹⁾

RECOMENDACIONES

1) El principal objetivo de la evaluación durante el embarazo es descartar enfermedad invasora en la paciente.⁽⁴⁾

2) El Papanicolaou se debe realizar en la primera visita prenatal y otra a las seis semanas postparto.⁽¹⁾

3) La colposcopia debe ser considerada para las mujeres embarazadas con resultado de PAP anormal.⁽¹⁾

4) En caso de imagen que sugiera lesión se tomará biopsia, la cual es más propensa a sangrar pero pueden ser controladas con nitrato de plata, solución de Monsel o presión local.⁽¹⁾

5) Se realizará cono, sólo si existe duda de cáncer invasor.⁽¹⁾

6) En caso de enfermedad preinvasiva se dará manejo conservador y vigilancia durante el embarazo por medio de citología y colposcopia cada 12 semanas hasta el término del embarazo; se evaluará de nuevo a la paciente a las seis a ocho semanas postparto y si es necesario se realizará tratamiento.⁽⁵⁾

7) El manejo de la lesión intraepitelial cervical se realizará como sigue:

a. Lesiones de bajo grado: La guía de manejo consiste en repetir el Papanicolaou y la colposcopia cada 12 semanas.⁽¹⁾

b. Lesiones de alto grado: Estas lesiones deben ser monitoreadas cuidadosamente, durante el embarazo con una citología repetida y colposcopia en forma similar, se tomará biopsia en caso de que la apariencia de la lesión progrese o en caso de que la citología sugiera cáncer invasor.⁽¹⁾

c. Células glandulares atípicas: Ante este resultado citológico está indicada la colposcopia y toma de DNA. El curetaje endocervical está contraindicado durante el embarazo. Aproximadamente la mitad de estos diagnósticos corresponden a lesiones citológicas escamosas, por lo que el manejo corresponde a la guía de manejo de las células escamosas durante el embarazo, la cual indica observación colposcópica y citológica.⁽⁵⁾

d. Si el diagnóstico corresponde a un adenocarcinoma in situ con sospecha de invasión o cuando se trata de colposcopia no satisfactoria, estará indicado realizar cono diagnóstico.⁽⁵⁾

8) Si los resultados, tanto de la evaluación colposcópica como de la histológica sugieren invasión estará indicado realizar cono.⁽⁵⁾

9) Se deberán tratar los condilomas de las pacientes embarazadas. El objetivo principal se enfocará en eliminar los mismos y así disminuir el riesgo de papilomatosis recurrente del tracto

respiratorio en el neonato. Otras ventajas del tratamiento de condilomas son: reducir o evitar que aumente el tamaño de los mismos, disminuir el número de lesiones, prevenir sangrado e infección y atenuar, tanto las molestias como la ansiedad de la paciente.

10) Está indicada la aplicación de ácido tricloroacético, escisión local o tratamiento con láser, así como crioterapia en pacientes con condilomas vulvares.⁽²⁴⁾

11) Debido al riesgo de papilomatosis recurrente del tracto respiratorio en el neonato y al mal pronóstico del mismo, la operación cesárea está justificada, como una indicación en las pacientes que cursan con condilomas acuminados en el tracto genital.

REFERENCIAS:

| | |
|----|--|
| 1 | Muller Carolyn, Smith Harriet. Cervical Neoplasia Complicating Pregnancy. <i>Obstet Gynecol Clin N Am</i> 2005;32:533-46. |
| 2 | Hernandez-Girón C, Smith JS, Lorincz A, Lazcano E, Hernández-Avila M, Salmerón J. High-risk human papillomavirus detection and related risk factors among pregnant and nonpregnant women in Mexico. <i>Sex Trans Dis</i> 2005; 32:613-18. |
| 3 | Ault KA. Human papillomavirus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine. <i>Obstet Gynecol Clin North Am.</i> 2003;30:809-17. |
| 4 | Apgar Brotzman Spitzer. <i>Colposcopia Principios y práctica.</i> Mc Graw Hill. 2003:413-31. |
| 5 | Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE 3 rd , Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. <i>Clin Obstet Gynecol</i> 2005; 48:178-85. |
| 6 | Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, Tewari DS, Kurasaki T, DiSaia PJ, et al. The effect of route delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1998;178:1116-1120. |
| 7 | Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. <i>Gynecol Oncol</i> 1994;54:152-8. |
| 8 | Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human papillomavirus in the cervix and placenta. <i>Obstet Gynecol</i> 2000; 96:337-41. |
| 9 | Broderick D, Matityahu D, Dudhbnai M, Alter S. Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smears necessary during pregnancy. <i>J Lower Genital Tract Dis</i> 2002;6:116-19. |
| 10 | Dolac Chi, et al. Repeat Colposcopic evaluations of anormal pap smears necessary during pregnancy. <i>Mosby-Year Book.</i> 2003;189(6):133. |
| 11 | Gonzalez Antonio, et al. Resultado anormal de la citología vaginal durante la gestación. <i>Coloma Obstet Ginecol.</i> 2000;51(2). |
| 12 | Ueki M, Ueda M, Kumagai K, Okamoto Y, Noda S, Matsuoka M. Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasia during pregnancy. <i>Int J Gynecol Pathol</i> 1995;14:63-9. |
| 13 | Wozniak J, Szczepanska M, Opala T, Pisarska-Krawczyk M, Wilczak M, et al. Use of CO2 laser in the treatment of condylomata acuminata of the anogenital region in pregnant women. <i>Ginekol Pol</i> 1995;66:103-7. |
| 14 | Puig-Tintoré LM. La infección por papilomavirus.2002:40-41. |
| 15 | Donders GG. Management of genital infections in pregnant women. <i>Curr Opin Infect Dis</i> 2006;19:55-61. |
| 16 | Martinez Montero I, Garcia Mutiloa MA, Ezcurra R, Campo G, Arpa E, Orbegozo R. Genital condylomatosis and pregnancy associated with chorioamnionitis and premature delivery. <i>An Sist Sanit Navar</i> 2004;27:381-5. |
| 17 | Mancuso P. Dermatologic manifestations of infectious diseases in pregnancy. <i>J Perinat Neonatal Nurs</i> 2000;14:17-38; quiz 123-4. |

| | |
|----|--|
| 18 | Habel LA, Van Den Edden SK, Sherman KJ, McKnight B, Stergachis A, Dalmg JR. Risk factor for incident and recurrent condylomata acuminata among women: A population- based study. Sex Transm Dis 1998; 25:285-92. |
| 19 | Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. Am J Obstet Gynecol 2003;189:S3-11. |
| 20 | ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. Obstet Gynecol 2005;105:905-18. |
| 21 | Xu S, Liu L, Lu S, Reu S. Clinical Observation on vertical transmission of human papillomavirus. Chin Med Sci J 1998;13:29-31. |
| 22 | Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Maccarini U, De Benedittis M, et al. Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case control study. J Infect Dis 1997;176:277-80. |
| 23 | Deng D, Wen L, et al . A study of human papillomavirus infection during pregnancy and transmission of virus to fetus. Zhonghua Shi Yan he Lin Chuang du Xue Za Zhi. 1997;11(4):369-71. |
| 24 | Nasraty S. Infections of the female genital tract. Prim Care 2003;30:193-203,vii. |
| 25 | Schwartz DB, Greenberg MD, Daoud Y, Reid R. Genital condylomas in pregnancy: use of trichloroacetic acid and laser therapy. Am J Obstet Gynecol. 1988;158(6 Pt 1):1407-16. |
| 26 | Bruce Patsner, et al,. Infecciones genitales por virus del papiloma humano durante el Embarazo. Obstetricia y Ginecología.1994;193(105):253-260. |
| 27 | Ferenczy A. Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser. Am J Obstet Gynecol 1984;148:9-12 |
| 28 | Plasencia JM. Cutaneous warts, diagnosis and treatment. Prim Care 2000;27(2):423-34. |
| 29 | Audra P. The management of pregnant women presenting with genital HPV infections. Rev Fr Gynecol Obstet 1990;85:561-3. |
| 30 | Bergman A, Bhatia NN, Broen EM. Cryotherapy for treatment of genital condylomata during pregnancy. J Reprod Med 1984;29:432-5. |
| 31 | Savoca S, Nardo LG, Rosano TF, D'Agosta S, Nardo F. Human papillomavirus and cervical cancer. CO(2) laser vaporization as primary therapy for human papillomavirus lesions: a prospective observational study. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:1121-4. |
| 32 | Unger ER, Duarte-Franco E. Human papillomaviruses: into the new millennium. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28: 653-66. |
| 33 | Genital human papillomavirus infections. Number 193-June 1994. ACOG technical bulletin. Int J Gynecol Obstet 1994; 46:339-45. |
| 34 | Andrus JG, Shapshay SM. Contemporary management of laryngeal papilloma in adults and children .Otolaryngol Clin North Am 2006;39:135-8. |