

# Genotipificación del virus del papiloma humano en mujeres embarazadas VPH positivas

Carmen S. García-Romero<sup>1</sup>, Diana M. Soriano-Becerril, Selene Sam-Soto<sup>2</sup> y Saúl Flores-Medina<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología; <sup>2</sup>Coordinación de Colposcopia, Departamento de Ginecología Quirúrgica, Instituto Nacional de Perinatología; <sup>3</sup>Centro de Estudios Científicos y Tecnológicos No. 15 DAE, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** Las embarazadas infectadas por el virus del papiloma humano presentan condiciones médicas que influyen en el curso de la enfermedad y pueden potenciar la posibilidad de transmisión vertical. **Objetivo:** Identificar los genotipos del virus del papiloma humano más frecuentes en mujeres embarazadas. **Método:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se emplearon muestras de raspado cervical. La extracción de material genético se hizo por la técnica de fenol-cloroformo y se amplificó empleando iniciadores universales MY09/MY11. Las muestras positivas se genotipificaron con un kit que detecta 37 genotipos diferentes. **Resultados:** Se identificaron 341 genotipos. Los más frecuentes fueron 16 (10.3%), 52 (8.8%) y 59 (8.6%). En el 75.9% la detección fue con un genotipo y en el 42.7% se detectaron infecciones múltiples. **Conclusiones:** Es sabido que la infección por virus del papiloma humano en mujeres embarazadas raramente evolucionará a lesiones invasivas. Se deberán considerar tanto las posibles complicaciones obstétricas a corto y largo plazo, así como las posibles repercusiones en la salud del recién nacido. La detección elevada del genotipo 16 sugiere un seguimiento estrecho para considerar un abordaje óptimo posterior a la gestación.

**Palabras clave:** Embarazadas. Genotipos. Virus de papiloma humano. Infección.

## Genotyping of human papillomavirus in HPV-positive pregnant women

### Abstract

**Background:** Pregnant women infected with human papillomavirus have medical conditions that influence the course of the disease and can increase the possibility of vertical transmission. **Objective:** To identify the most common human papillomavirus genotypes in pregnant women. **Method:** Retrospective, observational and descriptive study. Cervical scraping samples were used. The extraction of genetic material was done by the phenol-chloroform technique and was amplified using universal primers MY09/MY11. Positive samples were genotyped with a kit that detects 37 different genotypes. **Results:** Three hundred forty-one genotypes were identified. The most frequent were 16 (10.3%), 52 (8.8%), and 59 (8.6%). In 75.9% the detection was with one genotype and in 42.7% multiple infections were detected. **Conclusions:** It is known that human papillomavirus infection in pregnant women will rarely evolve to invasive lesions. Both possible short- and long-term obstetric complications, as well as possible repercussions on the health of the newborn, should be considered. The high detection of genotype 16 suggests close follow-up to consider an optimal post-pregnancy approach.

**Keywords:** Pregnant women. Genotypes. Human papillomavirus. Infection.

### \*Correspondencia:

Saúl Flores-Medina

E-mail: s.floresmed25@gmail.com

Fecha de recepción: 20-09-2023

Fecha de aceptación: 02-11-2023

DOI: 10.24875/PER.23000018

Disponible en internet: 15-02-2024

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(3):115-121

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los papilomavirus que presentan ADN en su genoma, tienen afinidad por células epiteliales y son especie-específicos. Inducen lesiones benignas, premalignas y malignas en la región anogenital, en el tracto respiratorio alto y conjuntiva.

El genoma viral se encuentra dividido en tres regiones: a) la región E de expresión temprana en la que destacan las proteínas E1 y E4 (replicación), E2 (transcripción), E5, E6 y E7 (transformación celular, oncogénesis); b) la región L de expresión tardía conformada por dos secuencias L1 (proteína principal de la cápside) y L2 (proteínas secundarias antígeno-específicas)<sup>1-3</sup>, y c) región de control larga o LCR, genes de regulación de transcripción y replicación. La clasificación de los distintos genotipos de VPH se hace mediante la homología de secuencias, principalmente las que corresponden a los genes L1, E6 y E7<sup>4-6</sup>.

Los VPH son la causa de infección vírica más habitual del aparato genital interior, la mayoría de las mujeres y hombres con actividad sexual contraerán la infección en algún momento de su vida, y algunas personas pueden tener infecciones persistentes. Más del 90% de las poblaciones afectadas consiguen eliminar la infección de forma natural. Es el principal factor asociado al desarrollo de cáncer de cuello uterino (CaCu), por lo que ante lesiones sugestivas se procede a la toma de muestra para detección del virus; en caso de resultados positivos se recomienda la genotipificación como parte del tamizaje para decidir el seguimiento clínico que se dará a la paciente. Aunque la mayoría de las infecciones por VPH remiten por sí solas y la mayor parte de las lesiones precancerosas se resuelven de forma espontánea, en todas las mujeres existe el riesgo de que una infección por VPH se agudice y de que las lesiones precancerosas evolucionen hacia un cáncer invasivo<sup>7</sup>.

La principal vía de transmisión es la sexual y su frecuencia se relaciona con ciertos factores de riesgo que favorecen la adquisición de la infección<sup>8</sup>, mucho se ha hecho énfasis en que la evolución a malignidad de los epitelios infectados con VPH depende de la asociación de varios factores y no solo de la presencia de genotipos virales, entre los que se mencionan: la conducta sexual<sup>9,10</sup> (edad de primer coito, relaciones sexuales sin preservativo, múltiples parejas sexuales, varones no circuncidados, malos hábitos higiénicos), respuesta inmunitaria y susceptibilidad genética, edad, tabaco, uso de anticonceptivos orales, multiparidad, estado de

inmunosupresión, VIH, enfermedades de transmisión sexual como clamidiasis y herpesvirus<sup>11-13</sup>. La infección también puede adquirirse por contacto directo con la piel infectada, por transmisión vertical y por instrumental médico contaminado<sup>5,14</sup>.

La persistencia de la infección en cérvix, vagina o vulva por la infección con ciertos genotipos virales considerados como oncogénicos es el principal factor de riesgo para generar lesiones epiteliales premalignas y malignas<sup>15,16</sup>.

La mujer embarazada no está exenta de lesiones malignas o premalignas del cuello uterino, por ello debe practicarse una citología como parte de su control prenatal. La citología cervical (Papanicolaou) sigue siendo el método universal empleado para identificar alteraciones celulares que sugieran un probable desarrollo de CaCu. No hay contraindicación alguna para realizar citología cervical durante el embarazo y el procedimiento no afecta al feto ni genera complicaciones durante el embarazo, la citología puede realizarse desde la primera consulta con el médico<sup>17</sup>.

La persistencia de la infección por VPH es un determinante clave de la carcinogénesis cervical. Se ha debatido la influencia del posparto en la eliminación del VPH, pues a menos que esté presente una enfermedad en la que se vea comprometido el sistema inmunitario existe una reducción significativa de la infección por VPH durante esta etapa<sup>18</sup>.

La infección por el VPH puede afectar al neonato, de ahí la importancia de identificar tempranamente el genotipo viral presente, ya que en algunos casos se recomendará el nacimiento vía cesárea para evitar la transmisión vertical. En caso de identificar mujeres en periodo gestacional con infección por VPH, es recomendable un seguimiento estrecho del embarazo y la vigilancia médica apropiada, para lograr evitar en lo posible probables complicaciones<sup>7,19</sup>.

## Método

Se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y observacional, en mujeres embarazadas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, que cursaron con infección corroborada por el VPH. De la consulta prenatal y la consulta externa de infectología las pacientes se refirieron a la consulta de colposcopia, se identificaron mujeres embarazadas con lesiones de condilomas acuminados en la región vulvar, periné o área perianal o con lesiones cervicales compatibles con infección por el VPH. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética del Instituto Nacional

de Perinatología (protocolo 212250-22761). Durante la consulta en colposcopia se tomaron muestras de raspado cervical para su posterior análisis. La muestra se depositó en medio de transporte (PreservCyt™ Solution, Marlborough, MA, EE.UU.). Se analizaron un total de 265 muestras, de las cuales en 207 se corroboró la infección por VPH.

De las muestras tomadas por el médico se reservó una alícuota de 500 µl y se mantuvieron en congelación hasta su procesamiento. La extracción y purificación del ADN de cada una de las muestras se llevó a cabo mediante lisis enzimática y purificación con fenol-cloroformo. El ADN obtenido se amplificó utilizando iniciadores universales (MY09/MY11) específicos para regiones diferentes del gen viral L-1, la cual es una región altamente conservada entre los diferentes genotipos de VPH.

Para la amplificación se utilizaron 5 µl de ADN, se sometieron a la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un volumen final de 50 µl, en un termociclador (Mastercycler gradient, Eppendorf Scientific, Westbury, NY, EE.UU.). Las condiciones de amplificación se llevaron a cabo con una temperatura de alineación de 58 °C/1:30 min durante 40 ciclos.

Los productos amplificados se revelaron en un gel de agarosa y se visualizaron en un analizador de geles (sistema Alpha Innotech Alphamager HP, EE.UU.). El tamaño de los amplicones esperados fue de 450 pb.

La genotipificación del VPH se realizó mediante el empleo del Kit HPV linear array (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), prueba cualitativa *in vitro* para la detección de 37 genotipos de VPH, mediante la técnica de PCR y la hibridación de ácidos nucleicos. De los cuales 13 son de alto riesgo (AR) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y 24 de bajo riesgo (BR) (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73 [MM9], 81, 82 [MM4], 83 [MM7], 84 [MM8], IS39, CP6108). La metodología se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del proveedor y se basa en cuatro procesos: preparación de la muestra, amplificación del ADN mediante PCR, hibridación de los productos amplificados y detección mediante determinación colorimétrica.

## Resultados

Del total de 207 pacientes, 92 fueron captadas durante el segundo trimestre del embarazo (44.45%) y 45 (21.74%) durante el tercer trimestre del embarazo. El promedio de semanas de gestación fue de 24.5.

En relación con el número de genotipos identificados en las muestras clínicas, las infecciones se clasificaron como infección única o infección mixta y se diferenciaron en grupos de genotipo único tanto de BR como de AR o bien en infecciones mixtas de dos a cinco genotipos (Tabla 1).

En cuanto a la identificación de genotipos en infección única, esta se presentó en un total de 122 casos, en los cuales el 59% fue por genotipos de BR. En cuanto a las infecciones por múltiples genotipos, estas se presentaron en un total de 85 casos, siendo las más frecuentes donde se identificaron dos genotipos con un total de 48 casos distribuidos en dos genotipos de BR (39.5%), dos genotipos de AR (16.8%) y combinación de genotipos BR/AR (43.7%).

Se puede observar que los genotipos de AR aislados con mayor frecuencia fueron el 16 (10.3%), 52 (8.8%) y el 59 (8.5%). En los genotipos de BR predominaron el 62 (6.7%), el 61 (6.1%) y el 11 (5.9%). En nuestra muestra no se detectaron los genotipos 35 (AR), 64 (BR), 69 (BR), 72 (BR), 82 (BR) e IS39 (BR) incluidos en el kit.

En 28 casos se identificaron tres genotipos. Llama la atención la presentación de tres genotipos de AR en tres casos con diagnóstico de antecedente de infección por VPH (IVPH), anomalías en las células escamosas del cuello de significado incierto (ASCUS) y lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG); al igual que en los casos con dos genotipos la presentación mixta en combinación con genotipos de AR y BR fue la más frecuente, presentándose en 20 pacientes y siendo más común aquella con dos genotipos de AR y uno de BR. En pacientes con diagnóstico de condilomas, ASCUS y LIEBG, se identificaron cuatro y cinco genotipos; en este último grupo se encontraron dos pacientes que viven con VIH+ en quienes el diagnóstico citológico fue de LIEBG.

La edad de las pacientes varió de los 15 a 43 años, y se dividieron en cuatro grupos, la mayor parte se incluyó en el grupo de 27 a 34 años (38%) y de 19 a 26 años (31%). Las adolescentes embarazadas representaron el 13%. El promedio de edad encontrado fue de 27 años.

Se analizaron un total de 207 muestras de pacientes incluidas en el estudio, en las cuales se detectaron 341 genotipos. La distribución de genotipos de VPH se muestra en la tabla 2.

Los principales diagnósticos colposcópicos fueron: en 53 pacientes (25.6%) se presentaron condilomas, 50 pacientes (24%) con LIEBG y en 26 (12.6%) se observó lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG). Importante resaltar un grupo de 33 pacientes (15.9%) en el que no se observó lesión en el momento y se manejó como antecedente de IVPH (Tabla 3).

**Tabla 1.** Tipo de infección con base en el número de genotipos identificados

Número de genotipos	Genotipos de bajo riesgo (n)	Genotipos de alto riesgo (n)	Genotipos de bajo y alto riesgo (n)	
Un genotipo	66	56	-	122 (58.8%)
Dos genotipos	19	8	21	48 (23.2%)
Tres genotipos	5	3	20	28 (13.5%)
Cuatro genotipos	-	-	6	6 (3%)
Cinco genotipos	-	-	3	3 (1.5%)
Total	90 (43%)	67 (32.4%)	50 (24.6%)	207

**Tabla 2.** Distribución de genotipos de VPH identificados en las muestras analizadas (n = 341)

Genotipo identificado	Número de detecciones (n)	Porcentaje	Genotipo identificado	Número de detecciones (n)	Porcentaje
Genotipos de AR 160 detecciones (47%)					
16	35	10.3%	51	18	5.3%
18	4	1.2%	52	30	8.8%
31	3	0.9%	56	9	2.6%
33	2	0.6%	58	11	3.2%
39	9	2.6%	59	29	8.5%
45	4	1.2%	68	6	1.8%
Genotipos de BR 181 detecciones (53%)					
6	16	4.7%	66	18	5.3%
11	20	5.9%	67	7	2.0%
26	1	0.3%	70	2	0.6%
40	1	0.3%	71	7	2.0%
42	4	1.2%	73	2	0.6%
53	17	5.0%	81	5	1.5%
54	11	3.2%	83	3	0.9%
55	2	0.6%	84	12	3.5%
61	21	6.1%	CP6108	9	2.6%
62	23	6.7%			

n: número de genotipos detectados; AR: alto riesgo; BR: bajo riesgo; VPH: virus del papiloma humano.

## Discusión

Las características clínicas, el aspecto histológico y la evolución natural de las enfermedades genitales asociadas a VPH dependen en gran parte del genotipo presente. Así, se han clasificado las lesiones dependiendo del subgrupo en categorías que permiten

hacer un seguimiento médico más oportuno y de mayor calidad<sup>20</sup>.

Algunos estudios sugieren que la infección asintomática por VPH tiene una alta frecuencia (36.6%) durante el embarazo. El examen citológico o histopatológico son necesarios para la identificación de alteraciones

**Tabla 3.** Relación de diagnóstico colposcópico, genotipos detectados y tipo de infección (n = 207)\*

Diagnóstico	Número de casos, n(%)	Genotipos detectados	Tipo de infección	
			Única	Mixta
ASCUS	8 (3.9%)	11, 16, 18, 39, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 62, 84, CP6108	2	6
LIEBG	50 (24.1%)	6, 11, 16, 31, 39, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 71, 73, 81, CP6108	35	15
LIEAG	26 (12.6%)	6, 16, 18, 26, 33, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 84	15	11
Condilomas	53 (25.6%)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 73, 83, 84, CP6108	31	22
Molusco contagioso	6 (2.9%)	39, 52, 53, 54, 58, 66, 67, 71, 81	3	3
Cervicitis crónica	7 (3.4%)	16, 18, 39, 42, 54, 55, 58, 59, 61, 62, 71, 84	3	4
Antecedente de IVPH	33 (15.9%)	6, 11, 16, 39, 42, 52, 62, 51, 53, 56, 58, 59, 61, 66, 67, 71, 81, 83, 84, CP6108	22	11
Sin datos	24 (11.6%)	16, 39, 40, 42, 45, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 71, 81, 84, CP6108	11	13

\*Los genotipos detectados están integrados en el total de muestras analizadas dependiendo del tipo de lesión.

ASCUS: anomalías en las células escamosas del cuello de significado incierto; LIEBG: lesión intraepitelial de bajo grado; LIEAG: lesión intraepitelial de alto grado; IVPH: infección por virus de papiloma humano.

celulares, pero su poca sensibilidad limita su empleo, por esta razón los métodos moleculares como la PCR se recomiendan como tamizaje para identificación de los genotipos virales en aquellas pacientes con sospecha de infección<sup>20</sup>.

La proliferación de verrugas genitales durante el embarazo puede deberse principalmente a la inmunidad alterada; en un reporte previo la aparición de verrugas fue más frecuente durante el segundo y tercer trimestre<sup>21,22</sup>, cabe mencionar que en la población estudiada la mayoría estaba en el segundo trimestre del embarazo (44.45%) y la detección de las lesiones fue reportada como reciente (66.2%).

Importante mencionar que en un grupo de 23 pacientes se reportó presencia de lesiones condilomatosas en pene y escroto en sus parejas.

En el presente trabajo se encontraron frecuencias de infección y coinfección por VPH mayores a las reportadas en estudios realizados previamente<sup>23-25</sup>. Esta diferencia puede deberse a la técnica utilizada para detectar la infección por VPH. Las características generales del kit empleado, permitieron identificar un número diverso de genotipos virales de VPH.

El propósito principal de este estudio fue determinar el o los genotipos de VPH que se encuentran con mayor frecuencia durante la etapa gestacional. Se incluyó un grupo de 207 mujeres embarazadas en las cuales el genotipo más frecuente fue el 16 (10.3%),

identificado en 35 pacientes, predominando en asilamiento único relacionado a LIEBG y LIEAG, así como a condilomatosis vulvar y anal en conjunto con genotipos de BR y AR. Al igual que en nuestro estudio Luo et al.<sup>26</sup> identificaron los genotipos 16 y 52 como los más prevalentes en la población de mujeres embarazadas.

En este trabajo pudimos observar la identificación de genotipos en combinaciones de dos genotipos solo BR (62 y 84, 11 y 67), solo AR (16 y 51, 52 y 58) y BR/AR (11 y 51, 54 y 58). A diferencia de otros estudios, en el nuestro se pudieron identificar tres genotipos de AR: en dos pacientes 51, 52 y 58 y 16, 52 y 59 en una paciente, la cual vive con VIH<sup>26</sup>.

Entre todos los pacientes con citología anormal, el genotipo de VPH más frecuente fue el VPH16, como se informó anteriormente<sup>27</sup>. Contrario a lo reportado en la literatura, en este estudio en las pacientes infectadas con VPH16, la mayoría de las lesiones fueron LIEBG.

## Conclusiones

Los programas de tamizaje para la vigilancia estrecha de poblaciones en riesgo son de suma importancia para lograr obtener una cifra más cercana al número de pacientes infectadas y la posibilidad de identificar aquellas infecciones subclínicas que pueden evolucionar a CaCu.



La prevalencia de la infección por VPH en el embarazo es muy variada, los datos reportados en la literatura sobre la relación entre el VPH y el embarazo depende de las técnicas diagnósticas utilizadas, la historia clínica de la gestante y el periodo de gestación en el que se toma la muestra. La inmunosupresión derivada del embarazo puede favorecer el desarrollo de la patología, que a menudo se resuelve por sí sola en el posparto. La prevención de una posible transmisión materno-fetal del virus es un aspecto importante, pues es el principal factor responsable de la papilomatosis laríngea juvenil y la posibilidad de transmisión del ADN-VPH de la madre al feto se incrementa cuando hay lesiones presentes, principalmente condilomas vulvares y la prueba PCR de VPH materna es positiva.

Es muy importante realizar un buen seguimiento de las pacientes embarazadas afectadas por condilomatosis genital o con citología cervical alterada, pues esto tiene un impacto a largo plazo tanto para la mujer como para el recién nacido.

La identificación del VPH y su tipificación deben considerarse como parte del tamizaje integral de mujeres embarazadas, ya que esto permitirá dar una mayor calidad diagnóstica y de tratamiento, así como reducir el número de lesiones que pudieran malignizarse. Aun cuando ya se ha documentado que las mujeres embarazadas raramente evolucionarán durante el embarazo a lesiones invasivas, el seguimiento estrecho de aquellas en quienes se ha detectado un genotipo viral de AR es de suma importancia, ya que no debe dejarse de lado que en esta población se deberán considerar tanto los probables problemas ginecológicos de la paciente como las posibles repercusiones en la salud del recién nacido.

## Financiamiento

Con cargo al proyecto 212250-22761. Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir*. 2015;83(5):448-53.
2. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(5):324-34.
3. González-Yebra B, Mojica-Larrea M, González AR, Romero-Morelos AL, Taniguchi-Ponciano P. Perfil de infección por VPH en lesiones cervicales. *Gac Med Mex*. 2022;158(4):222-8.
4. Zur-Hausen H. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1288:F55-78.
5. Aranda Flores CM, Gómez AC. Virus del papiloma humano. México: Alfil; 2004.
6. Hernández Aguado JJ, de la Fuente Valero J, Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol*. 2019;62(3):266-80.
7. Organización Mundial de la Salud. Cáncer cervicouterino [Internet]. Organización Mundial de la Salud [citado: 21 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
8. Premoli G, Villareal J, Aguilera L. Virus del papiloma humano visión actual en biomedicina. *ADM*. 2005;52:213-24.
9. Cruz Grettell L. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2005;31(1):67-74.
10. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncá A, Ros R, Pérez JM, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother to child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis*. 2009;9:74.
11. Veteramo RPA, Mancini E, Calzolari E, Bucci M. Human papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis*. 2009;9:1-7.
12. Mao C, Kiviat N, Kuypers J, SkL. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:677-84.
13. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Hernández M, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2008;50(1):49-58.
14. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(1):11-22.
15. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):119.
16. Melo A, Roa I, Montenegro S, Capurro I, Roa JC. Estudio comparativo de detección del virus papiloma humano (VPH) en muestras citológicas y biopsias de cuello uterino. *Rev Med Chil*. 2005;133(6):639-44.
17. Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE 3rd, Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(1):178-85.
18. Jalil EM, Bastos FI, Melli PPDS, Duarte G, Simoes RT, Yamamoto AY, et al. HPV clearance in postpartum period of HIV-positive and negative women: a prospective follow-up study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):564.
19. Hernández-Girón C, Smith J. S, Lorincz A, Arreola Cháidez E, Lazcano E, Hernández-Ávila M, et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Pública de México [Internet]*. 2005;47(6):423-429. Recuperado de: <https://www.re-dalyc.org/articulo.oa?id=10647606>

20. Ergünay K, Misirlio lu M, Pinar F, Tuncer ZS, Tuncer S, Ustaçelebi S. Human papilloma virus DNA in cervical samples with cytological abnormalities and typing of the virus. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(2):219-26.
21. Worda C, Hudelist G, Schatten C, Leipold H, Czerwenka K, Eppel W. Prevalence of cervical and intrauterine human papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(6):440-4.
22. Montero M, Mutiloa G, Ezcurra MA, Campo R, Arpa G, Orbegoza E. Condilomatosis genital y embarazo asociada a corioamnionitis y parto prematuro. *An Sist Sanit Navar.* 2004;27(3):381-5.
23. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2077-87.
24. Molano M, Posso H, Méndez F, Murillo R, van der Brule A, Ronderos M. Historia natural de la infección por el virus de papiloma humano en una cohorte de Bogotá, D.C., Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2005;9: 209-26.
25. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(8):940-5.
26. Luo D, Peng M, Wei X, Pan D, Xue H, Xu Y, et al. Prevalence of human papillomavirus and genotype distribution in pregnant and non-pregnant women in China. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021;14:3147-57.
27. Liu P, Xu L, Sun Y, Wang Z. The prevalence and risk of human papillomavirus infection in pregnant women. *Epidemiol Infect.* 2014;142(8): 1567-78.