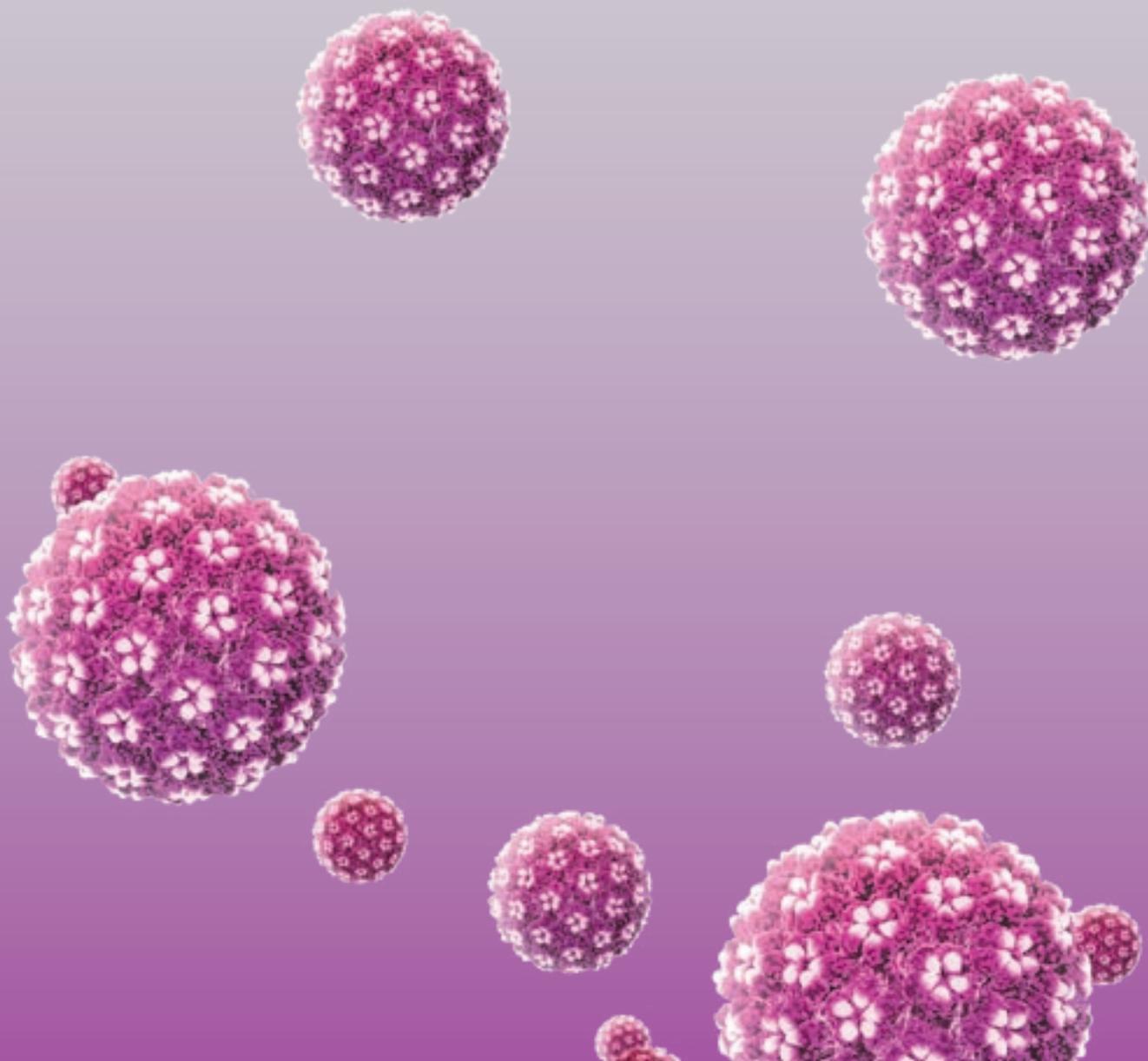


CURSO ONLINE

**VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:
FORMACIÓN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA**

**MÓDULO 3.
PREVENCIÓN PRIMARIA DEL VPH:
VACUNAS**

Dr. Javier Cortés
Dr. Damián Dexeus

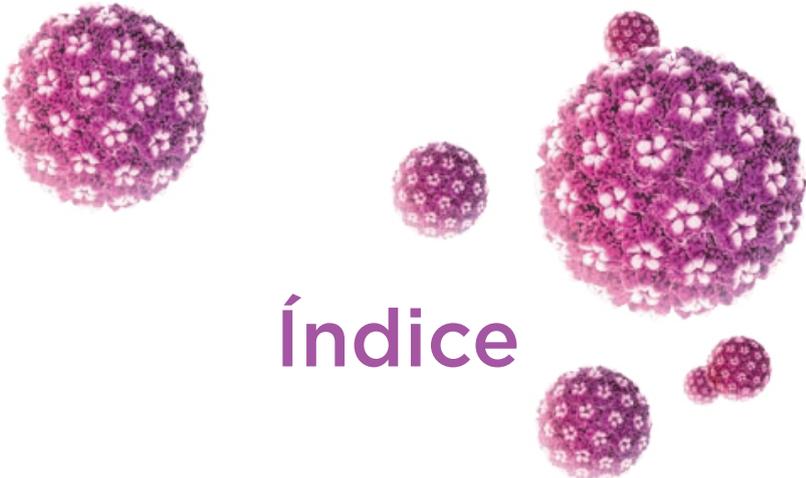


saned.
GRUPO

Poeta Joan Maragall, 60. 28020 Madrid.
Tel.: 91 749 95 00 Fax: 91 749 95 01
Frederic Mompou, 4A. 08960 Sant Just Desvern (Barcelona).
Tel.: 93 320 93 30 Fax: 93 473 75 41

© SANED 2017

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del copyright.



Índice

AUTORES	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVO	3
1. CERVARIX®	4
1.1. Esquema de vacunación	4
1.2. Administración	5
1.3. Seguridad	5
1.4. Eficacia	6
2. GARDASIL 9®	7
2.1. Esquema de vacunación	7
2.2. Administración	8
2.3. Seguridad	9
2.4. Eficacia	9
3. INFORMACIONES ADICIONALES	10
4. SITUACIÓN DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN ESPAÑA	12
5. CONCLUSIONES. EL FUTURO DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH	14
BIBLIOGRAFÍA	15

AUTORES

Dr. Javier Cortés

Expresidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Palma de Mallorca.

Dr. Damián Dexeus

Director Médico. Women´s Health Institute. Barcelona.



INTRODUCCIÓN

Frente a los cánceres de cérvix y de vulva y ano virus papiloma humano (VPH) dependientes, las vacunas frente al VPH disponibles (bivalente, Cervarix[®], y nonavalente, Gardasil 9[®]), constituyen un arma preventiva primaria altamente segura, eficaz, efectiva y eficiente. El último posicionamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) así lo confirma¹. En la Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014, publicada con el aval de ocho sociedades científicas españolas, hay una alusión explícita al apoyo firme a la vacunación VPH².



OBJETIVO

El objetivo principal del presente módulo es actualizar la evidencia científica que da soporte a la aplicación clínica de la vacunación frente al VPH.



1. CERVARIX®³

Vacuna bivalente para tipos de VPH 16/18, indicada para personas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cánceres de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del VPH.

1.1. Esquema de vacunación

Depende de la edad del sujeto:

- » De 9 a 14 años (inclusive): dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis.
- » A partir de 15 años: tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1 y 6 meses.

Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix® completen el ciclo de vacunación con Cervarix®.

Cervarix® no está recomendada para niños de menos de 9 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad.



1.2. Administración

Cervarix® se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea. No se debe administrar por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. Se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d), tétanos (T) y *pertussis* (acelular), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) o con una vacuna antihepatitis B (ADNr), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna.

No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix®.

Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para los que se dispone de datos limitados de inmunogenicidad, no hay datos sobre el uso de Cervarix® en sujetos con una alteración de la respuesta inmune, tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cervarix® durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que estén embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas que aplacen o interrumpan la vacunación hasta la finalización del embarazo.

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix® a las madres. Cervarix® solo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

1.3. Seguridad

» **En ensayos clínicos.** La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78 % de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.

- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$:
 - Infección del tracto respiratorio superior, mareos, trastornos gastrointestinales.
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$:
 - Síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
 - Picor/prurito, erupción, urticaria en el lugar de la administración.
 - Artralgia, cansancio, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$.
- Muy frecuentes $\geq 1/10$:
 - Cefalea.

- » **En experiencia post-comercialización.** Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia:
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía.
 - Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.
 - Trastornos del sistema nervioso: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos.

1.4. Eficacia

- » Frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18, cohorte por protocolo, IC del 95 %:
 - CIN2 positivo: 94,9 % (87,7 - 98,4).
 - CIN3 positivo: 91,7 % (66,6 - 99,1).

- » Frente a CIN2 positivo por tipos oncogénicos no vacunales (protección cruzada), cohorte por protocolo, IC del 95 %:
 - VPH 31: 87,5 % (68,3 - 96,1).
 - VPH 33: 68,3 % (39,7 - 84,4).
 - VPH 45: 81,9 % (17,0 - 98,1).



2. GARDASIL 9^{®4}

Vacuna nonavalente para tipos de VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH:

- » Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.
- » Verrugas genitales (Condiloma acuminata) causadas por tipos específicos del VPH.

2.1. Esquema de vacunación

- » Individuos de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección.
 - Gardasil 9[®] puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis. La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.
 - Gardasil 9[®] puede administrarse siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de un año.
- » Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección: Gardasil 9[®] se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de un año.



Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil 9[®] que completen el régimen de vacunación con Gardasil 9[®].

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Los sujetos vacunados previamente con un régimen de tres dosis de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna tetravalente (Gardasil[®]) pueden recibir tres dosis de Gardasil 9[®].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil 9[®] en niños menores de 9 años.

2.2. Administración

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo. Gardasil 9[®] no debe ser inyectada por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento y supervisión médica apropiada para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Gardasil 9[®] se puede administrar de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T), con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV), sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas.

El 60,2 % de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9[®] utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil 9[®].

La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo, pero puede ser utilizada durante el periodo de lactancia.



2.3. Seguridad

» En ensayos clínicos:

- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$:
 - Síntomas gastrointestinales: náuseas.
 - Trastornos del sistema nervioso: mareo.
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga.
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección: hematomas, prurito.
- Muy frecuentes $\geq 1/10$:
 - Cefalea.
 - En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón.

» En experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente durante el uso tras la aprobación de Gardasil® y puede que también se observen en la experiencia post-comercialización con Gardasil 9®. La experiencia post-comercialización de seguridad con Gardasil® es relevante para Gardasil 9®, ya que las vacunas contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH. Debido a que estos acontecimientos se notificaron voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

- Infecciones e infestaciones: celulitis en el lugar de inyección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.
- Trastornos del sistema nervioso: encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, malestar general.

2.4. Eficacia⁵

- » Frente a CIN2 asociados con VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, cohorte por protocolo, IC del 95 %: 96,9 % (81,5 – 99,8).
- » Frente a CIN3, AIS o cáncer cervical asociados con VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, cohorte por protocolo, IC del 95 %: 100 % (39,4 – 100).

3. INFORMACIONES ADICIONALES

- » Cabe resaltar la ausencia de límite superior de edad para la aplicación clínica de la vacuna, la ausencia de referencia a que la actividad sexual limite su eficacia y, muy especialmente, que la protección es frente al cáncer de cérvix en cualquiera de sus formas histológicas: la puerta de la prevención del adenocarcinoma está abierta, hecho relevante, dada la tendencia al incremento de su incidencia⁶.
- » Los datos aportados inicialmente⁷ sobre la potente reducción del riesgo de recidiva de lesiones intraepiteliales por la administración post-tratamiento de la vacuna (Cervarix[®]: CIN1: 42,6 %; CIN2: 88,2%; Gardasil[®]: CIN1: 48,1 %; CIN2: 64,9 %; verrugas genitales: 63 %) han sido confirmados, si no mejorados, en informaciones posteriores^{8,9}. En este momento, la vacunación post-tratamiento debe ser considerada un adyuvante prioritario del procedimiento terapéutico.
- » Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (pérdida de conocimiento), algunas veces asociado a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación este puede ir acompañado de varios signos neurológicos, tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la vacunación. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.
- » La vacunación debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve, no es una contraindicación para la inmunización.
- » La vacuna está indicada únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. La vacuna no ha



demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, cáncer vulvar, vaginal o anal, lesiones de alto grado cervicales, vulvares, vaginales y anales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH existente.

- » La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100 % y no proporciona protección frente a todos los tipos existentes del VPH o frente a infecciones por VPH ya existentes en el momento de la vacunación, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales².
- » La seguridad de la vacunación frente al VPH está demostrada: el balance beneficio/riesgo está muy claramente inclinado hacia el beneficio. El último posicionamiento de la OMS no ofrece dudas¹⁰.
- » La eficiencia y la efectividad de la vacunación frente al VPH están fuera de duda y cuentan con el soporte de publicaciones de prestigio con evidencias derivadas del máximo nivel¹¹⁻¹³.



4. SITUACIÓN DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN ESPAÑA

Las tasas de vacunación registradas en España en los programas de salud pública (SP) desarrollados por las comunidades autónomas figuran en la tabla 1⁴. Es una buena noticia que la cobertura media esté situada por encima del 70 %, nivel requerido para alcanzar la eficiencia¹⁵ y para que los niños se vean beneficiados por la inmunidad de grupo, lo que hace ineficiente vacunarlos en términos de SP. Este es un criterio establecido pero que la nueva carga de enfermedad VPH asociada que afecta a varones (ano, orofaringe), y no tenida en cuenta en los modelos previos, puede modificar¹⁶.

En administración asistencial no existen registros, pero no son positivas las estimaciones de los departamentos médicos de las dos compañías farmacéuticas involucradas¹⁷, situando la cobertura en mujeres no vacunadas por los programas de SP alrededor del 10 %. Las causas de esta baja cobertura están identificadas¹⁸. Como causas principales, la actitud dudosa de los profesionales relativa a eficacia y seguridad, desoyendo las indudables recomendaciones nacionales e internacionales al respecto^{2,19,20} (Sociedades Científicas Españolas - *Center for Disease Control* (CDC), Atlanta, USA - Código Europeo contra el Cáncer) lo que les lleva a una actitud de simple información sobre la vacunación que no alcanza la recomendación, cuando es sabido que la recomendación dobla a la información en repercusión al acceso real a la vacunación²¹.



Tabla 1. Vacunación VPH. Pauta completa. Niñas (11-15 años). Curso Escolar 2015-16.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	TASA VACUNACIÓN
Andalucía	63,3
Aragón	88,3
Asturias	59,2
Baleares	71,9
Canarias	85,3
Castilla y León	90,9
Castilla La Mancha	75,6
Cataluña	82,4
Comunidad Valenciana	72,8
Extremadura	82,0
Galicia	75,3
Madrid	78,4
Murcia	83,7
Navarra	83,7
País Vasco	90,3
La Rioja	91,5
Ceuta	85,4
Melilla	85,0
MEDIA	77,5



5. CONCLUSIONES. EL FUTURO DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

La implementación sinérgica de las nuevas estrategias de cribado del cáncer de cuello de útero², más eficaces y eficientes que las clásicas, y de la vacunación frente al VPH con altas coberturas crearán un escenario en el que el cáncer de cérvix debería considerarse potencialmente erradicable. El programa FASTER²² está explorando esta posibilidad.

Además, las nuevas vacunas de soporte nano-tecnológico²³ serán mucho más baratas y de aplicación más fácil que las actuales.

Si queremos que las mujeres de nuestras comunidades dejen de sentirse amenazadas por el cáncer de cérvix -y esta es la recomendación básica-, el camino que debemos andar está claro y despejado de dudas: vacunación frente al VPH y estrategias preventivas secundarias de nuevo diseño, en políticas de SP y en la práctica asistencial diaria²⁴. Si hacemos las cosas bien, el cáncer de cérvix puede desaparecer^{25,26}.



BIBLIOGRAFÍA

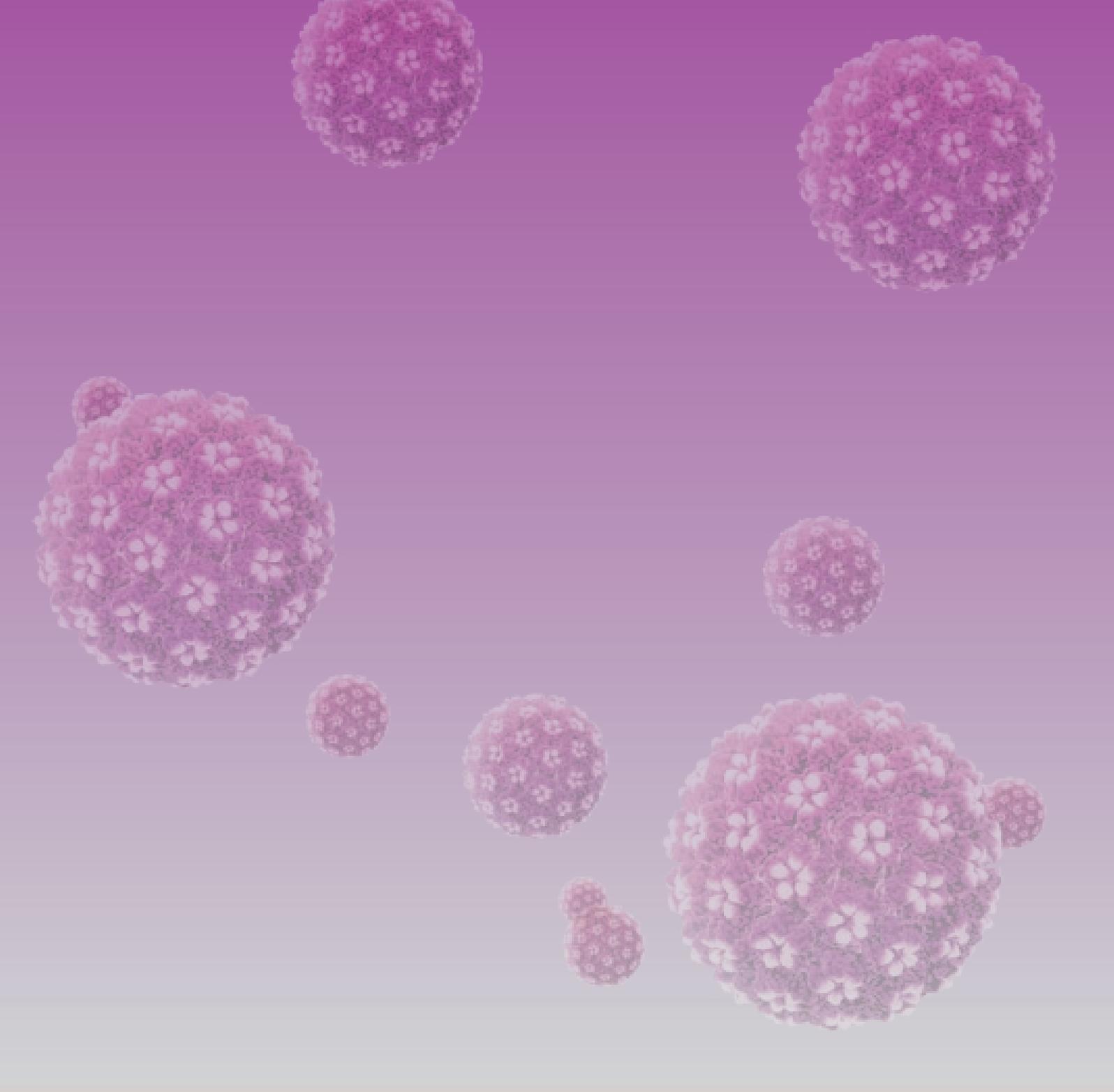
1. Documento de posición de la OMS acerca de las vacunas contra los papilomavirus humanos (PVH) Octubre de 2014: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_HPVSpanish_Oct2014_presentation.pdf?ua=1. Último acceso: 24/07/17.
2. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Prog Obstet Ginecol 2014;57(1):1-57.
3. Ficha técnica de Cervarix®: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf. Último acceso: 24/07/17.
4. Ficha técnica de Gardasil 9®: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf. Último acceso: 24/07/17.
5. Davis K. Comunicación a la 31 International Papillomavirus Conference. Cape Town 2017.
6. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R, et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? Ann Oncol. 2010;21(3):61-68.
7. Joura E. Comunicación CS 5-4 a EUROGIN 2013, Firenze.
8. Ghelardi A. Comunicación OC 04-06 a EUROGIN 2016, Salzburg.



9. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2016;139:2812-26.
10. World Health Organization: Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. 2017;92:241-68.
11. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e406-14.
12. Georgalis L, de Sanjosé S, Esnaola M, Bosch FX, Díaz M. Present and future of cervical cancer prevention in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25:430-9.
13. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:565-80.
14. Coberturas de vacunación frente a Virus del Papiloma Humano (VPH). Pauta completa niñas de 11-15 años. Comunidades autónomas 2016 o curso escolar 2015-2016. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla8.pdf>. Último acceso: 31/07/17.
15. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:127-47.
16. McDonald SA, Qendri V, Berkhof J, de Melker HE, Bogaards JA. Disease burden of human papillomavirus infection in the Netherlands, 1989-2014: the gap between females and males is diminishing. *Cancer Causes Control*. 2017;28:203-214.
17. Departamentos Médicos de Merck y GlaxoSmithKline. Datos 2016 no publicados.
18. Cortés J, Martínón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Ferret G, Gil A. Considerations on the clinical application of the human papillomavirus vaccine in Spain. *Hum Vaccin*. 2011;7:585-9.
19. Vaccine Safety. Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv-vaccine.html>. Último acceso 31/07/17.

20. European Code Against Cancer: <http://cancer-code-europe.iarc.fr/>. Último acceso: 31/07/17.
21. Cortés J. Comunicación a la 27 International Papillomavirus Conference. Berlin 2011.
22. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:119-32.
23. González-Aramundiz JV, Presas E, Dalmau-Mena I, Martínez-Pulgarín S, Alonso C, Csaba NS. Rational design of protamine nanocapsules as antigen delivery carriers. *J Control Release*. 2017;245:62-69.
24. Cortés J, Dexeus D, López AC, Palacios S, Serrano L. La Prevención del Cáncer Ginecológico en la Asistencia Privada. *Prog Obstet Ginecol* 2017;60:160-75.
25. Aranda S, Berkley S, Cowal S, Dybul M, Evans T, Iversen K, et al. Ending cervical cancer: A call to action. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(1):4-6.
26. Tsu VD, Ginsburg O. The investment case for cervical cancer elimination. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(1):69-73.





Patrocinado por

