



Universidad de Valladolid

Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres de un cribado poblacional

Trabajo de fin de grado

Autor: Gabriel Suárez del Fueyo

Tutor: Dr. José María Eiros Bouza

Departamento de Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Medicina Legal y Forense.

RESUMEN

Introducción. El virus del papiloma humano (VPH), es causa necesaria para que una mujer desarrolle cáncer de cuello uterino. El objetivo del estudio es estimar la prevalencia, de mujeres con infección de VPH, pertenecientes al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León.

Material y métodos. Se analizaron las muestras de las mujeres incluidas en el programa de cribado poblacional. Incluyendo un total de 120.326 muestras de frotis de cérvix, recogidas en el periodo comprendido de enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados. Se han obtenido 12.183 muestras positivas, obteniendo una prevalencia de 9,6%, en la población femenina, con un IC 95,0% entre 9,48 y 9,82. La prevalencia experimenta un descenso lineal a medida que aumenta la edad de la mujer. Y al estudiar la prevalencia de los diferentes genotipos en función del riesgo de transformación celular es mayor en los genotipos de alto riesgo que en los de bajo riesgo.

Conclusiones. El sistema de cribado de cáncer de cérvix en Castilla y León es el único programa de cribado poblacional implantado en España, que incluye la detección de VPH, por lo que los resultados del estudio adquieren gran relevancia para futuros estudios de prevalencia de la infección y su evolución.

Palabras clave: Infecciones por Papillomavirus, cáncer de cuello de útero, cribado, prevalencia, Infecciones tumorales por virus.

ABSTRACT

Introduction. The human papillomavirus (HPV), is necessary to cause a woman developing cervical cancer. The aim of the study is to estimate the prevalence of women with HPV infection, belonging to the program of prevention and early detection of cervical cancer of Castilla y León.

Material and methods. Samples of women included in the screening program were analyzed. Including a total of 120,326 cervical swab samples, collected in the period from January 2012 to December 2014.

Results. 12,183 have obtained positive samples, obtaining a prevalence of 9.6 ‰, in the female population, with 95.0% CI between 9.48 and 9.82. The prevalence undergoes a linear decrease with increasing age of women. And by studying the prevalence of different genotypes depending on the risk of cell transformation it is higher in high-risk genotypes at low risk.

Conclusions. The screening system for cervical cancer in Castilla y León is the only screening program implemented in Spain, including the detection of HPV, so that the study results are of great significance for future studies of prevalence of infection and evolution.

Keywords: Papillomavirus Infections, Uterine Cervical Neoplasms, Straining, Prevalence, Tumor Virus Infections.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma humano (VPH) pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Son virus de pequeño tamaño, con genoma ADN de doble hélice de unos 7900 pares de bases, cápside icosaédrica y carecen de envoltura. Su genoma consta de tres regiones funcionales: una región precoz (E, early) que controla la replicación, transcripción y proliferación celular y que se activa precozmente tras la infección; una región tardía (L, late) que codifica las proteínas estructurales de la cápside; y un región reguladora no codificadora que contiene secuencias reguladoras de las regiones E y L.¹

Existen más de 100 tipos de VPH, de los que algunos se asocian con determinadas infecciones VPH-1 ocasiona verrugas plantares, VPH-6 verrugas anogenitales y los VPH-16 y 18, cáncer de cérvix. Los diferentes tipos de VPH que ocasionan infección genital se pueden agrupar según su riesgo de provocar cáncer de cérvix en “alto riesgo” (16, 18, 33, 31, 45) y “bajo riesgo”.

Las lesiones anogenitales por VPH se adquieren a través de relaciones sexuales y también pueden transmitirse de la madre al feto por el canal del parto. Las infecciones por VPH no genitales se adquieren por contacto directo de piel con piel y en el caso de las verrugas plantares también por fómites en superficies húmedas.

La infección por el VPH condiciona un crecimiento aberrante de las células epiteliales que puede manifestarse como una proliferación benigna o como lesiones precancerosas o cancerosas.¹ VPH infecta las células de epitelio escamoso, iniciándose la replicación del virus en células basales que resulta en proliferación del resto de las capas de la epidermis, con formación de verrugas. La histopatología de las lesiones muestra acantosis, paraqueratosis, hiperqueratosis y descamación de los queratinocitos. En la capa granulosa pueden observarse células de gran tamaño con núcleos picnóticos.

Los diferentes tipos de VPH, ocasionan lesiones verrugosas en diversas localizaciones. Las

verrugas comunes se localizan sobretodo en manos y están producidas por los tipos 1, 2, 4, 27, 57 de VPH. Las lesiones son fáciles de identificar por su crecimiento exofítico y aspecto hiperqueratósico. Las verrugas plantares están causadas por los mismos subtipos pero su crecimiento es endofítico y pueden ser muy dolorosas.

Las verrugas genitales presentan formas planas, papulosas, pedunculadas o en forma de coliflor (condilomas acuminados), suelen ser asintomáticas aunque a veces ocasionan prurito, quemazón, dolor, hemorragia, o incluso obstrucción del canal del parto. Los tipos de VPH que producen verrugas genitales son el 6 y el 11. Se localizan en la piel y en la mucosa de los genitales externos y en la región perianal. En las mujeres las verrugas genitales pueden acompañarse con afectación de la vagina y el cuello uterino. La mayoría de las lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix no son visibles a simple vista. Estas lesiones, causadas por los tipos de VPH previamente denominados “alto riesgo y “bajo riesgo” de provocar una neoplasia intraepitelial. La displasia de cuello de útero no suele presentar síntomas hasta el desarrollo de un adenocarcinoma.

Las verrugas genitales se diagnostican por la clínica y no requieren pruebas microbiológicas específicas. En las verrugas hay que considerar la posibilidad de otros diagnósticos alternativos. La aplicación de ácido acético sobre las lesiones genitales hace que estas adquieran un color blanco, aunque no se conoce bien su sensibilidad ni especificidad y no se recomienda su uso.

En la mujer para evaluar si existen lesiones cervicales intraepiteliales escamosas se utiliza la citología de cérvix, con biopsia si los resultados son anormales. Se están introduciendo técnicas basadas en la detección de ADN del VPH, esto permite conocer el tipo de VPH y como tal el riesgo.

En cuanto al tratamiento. Muchas lesiones son autolimitadas, de resolución espontánea. El tratamiento no elimina la infección de los tejidos circundantes, por lo que es posible la recidiva. En adultos, es común el uso de la crioterapia como primera opción^{1, 2}

El tratamiento de las lesiones cervicales depende del grado de displasia y va desde el seguimiento evolutivo anual, ya que existe la posibilidad de que las lesiones regresen de forma espontánea, hasta procedimientos ablativos y escisión en lesiones con alto grado de displasia y carcinoma in situ. Generalmente, no se recomienda tratamiento para las lesiones CIN1³

Dado que, como mencionábamos previamente, las lesiones intraepiteliales cérvico-uterinas son asintomáticas hasta estadios muy avanzados, el riesgo de degeneración a carcinoma es muy a tener en cuenta, y sabemos que la infección por VPH debe estar presente para el desarrollo de éste cáncer.

De media, un 5% de las infecciones por VPH progresan a displasia de grado moderado-alto en 3 años. De éstas, solo un 20% progresan a carcinoma invasivo del cuello en 5 años, y solo un 40% progresan en 30 años.⁴

Dada la baja proporción de infecciones que degeneran a carcinoma, deben existir otros factores que influyan en el proceso de la carcinogénesis. Los siguientes factores se postulan como influencias en el desarrollo de las lesiones displásicas⁴:

Tipo y duración de la infección viral, genotipos de “alto riesgo”. Huésped inmunocomprometido. (pobre estado nutricional, infección VIH) Factores ambientales (tabaco, deficiencias vitamínicas)

Falta de acceso a screenings rutinarios. Factores ginecológicos (edad temprana de inicio de actividad sexual y número elevado de contactos sexuales).

Gracias a los screenings, el hallazgo más común es una citología de Papanicolau anormal. Clínicamente, el primer síntoma de cáncer cervical es sangrado vaginal anormal, normalmente poscoital.

El tumor se desarrolla extendiéndose en la superficie epitelial, escamosa y glandular, hacia

la cavidad endometrial, a través del epitelio vaginal y lateralmente hacia la pared pélvica. Puede invadir vejiga y recto, provocando estreñimiento, hematuria, fístulas y obstrucción ureteral.

El diagnóstico diferencial del cáncer de cérvix, debe hacerse con cervicitis, vaginitis, carcinoma endometrial, y enfermedad inflamatoria pélvica.

La forma más eficaz de prevención del cáncer cérvico-uterino es la vacunación. La vacuna del VPH contiene el componente mayor de la proteína de la cápside, sin ADN viral, y ofrecen una elevada eficacia para prevenir infección (>90% de los tipos de VPH incluidos en la vacuna). Existe una vacuna bivalente con los tipos 16 y 18 (70% cánceres uterinos) y otra tetravalente 6, 11, 16 y 18. Se ha estudiado la eficacia de la vacuna tetravalente en varones de entre 16 y 26 años para evitar la aparición de verrugas anogenitales⁵.

Más recientemente ha aparecido la vacuna nonavalente, eficaz contra los genotipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58. La mayoría de los países han adoptado la a vacuna tetravalente en su calendario vacunal, pero en recientes estudios han comprobado que la vacuna nonavalente, gracias a la cobertura añadida frente a genotipos de alto riesgo oncogénico como el 31, el 33 y el 45, tiene un mayor ratio de coste-efectividad, ya que a pesar de ser algo más cara, el aumento de años de vida ajustados por calidad (AVAC) es mayor.⁶

Las recomendaciones del U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), son las siguientes⁷:

Vacunación rutinaria de niños y niñas de 11-12 años de edad. Mujeres y hombres no vacunadas previamente, de edad entre 13-26 años.

Niños, de edad hasta 9 años, en caso de historia de abuso sexual.

Resulta difícil conocer la frecuencia real de la infección genital por VPH debido a que no se

notifican los casos diagnosticados y, además, como la mayoría de infecciones son asintomáticas y autolimitadas, gran cantidad de pacientes no se diagnostican⁸.

La infección por VPH es la de transmisión sexual más frecuente, calculándose que al menos el 50% de la población sexualmente activa podría adquirirla en algún momento de su vida⁹.

En España, se estima que 2.103 mujeres son diagnosticadas de CC anualmente, es el séptimo más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país, y el segundo si nos circunscribimos al rango de edad entre los 15 y los 44 años, produciéndose por esta causa 739 muertes al año. El 55,8% de los casos de CC en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH¹⁰.

En líneas generales, el tipo 16 de VPH es el más frecuentemente aislado en los estudios de muestras cervicales.

A nivel mundial, los genotipos de VPH 16 y 18, contribuyen al 70% del total de los casos de CC, entre el 41-67% de las lesiones de alto grado y entre el 16 y 32% de las lesiones de bajo grado. Tras los tipos VPH 16 y 18, los seis tipos más comunes, son los mismos en casi todas las áreas geográficas del planeta, siendo el 31, 33, 35, 45, 52 y 58, que entre ellos contribuyen al 20% de los casos de CC¹¹.

La prevalencia de unos y otros genotipos en mujeres, también sufre variaciones según la localización geográfica. A nivel mundial los genotipos 16 y 18 son los más frecuentes, en contraste con lo que ocurre en el Sur de Europa y en España, donde el genotipo 18 es menos frecuente y lo son más el 31, el 33 y el 66^{9,11}.

El objetivo de nuestro estudio es estimar la prevalencia, de mujeres con infección de VPH, pertenecientes al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León y describir la prevalencia de infección múltiple por VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluye a las mujeres pertenecientes al Sistema de Salud de Castilla y León, incluidas en el programa de prevención de cáncer de cérvix de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, con edades comprendidas entre los 25 y 64 años de edad.

El periodo de estudio comprende desde el 1 de enero de 2012, al 31 de diciembre de 2014. Durante este periodo las muestras analizadas han sido 120.326 correspondientes a mujeres incluidas en el programa.

El programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino, fue instaurado en la Comunidad en 1986, y su última actualización data del 5 noviembre de 2012. Se caracteriza por¹²:

- Ser un proceso continuo.
- Ser un programa integral.
- Ser ofertado a la población diana dentro de un marco de salud pública, protocolizado y con adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados.
- Ser un proceso organizado e integrado.
- Presentar una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas de cribado e intervalo de las mismas. Como criterios de inclusión en el Programa, las mujeres deben de residir en Castilla y León, tener una edad comprendida entre 25 y 64 años, haber mantenido relaciones sexuales y no presentar sintomatología ginecológica.

Como criterios de exclusión, éstos pueden ser permanentes o temporales. Como criterio permanente se encuentran las mujeres con histerectomía total, y como criterios temporales, las mujeres sin relaciones sexuales o mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

Los intervalos y pruebas de cribado se realizan a:

- Mujeres de 25 a 34 años: Citología cervical convencional, cada 3 años (las dos primeras citologías con un intervalo de 12 meses).
- Mujeres de 35 a 64 años: Co-test. Citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional tienen su base en la clasificación Bethesda 2001¹²

Los resultados de la determinación de VPH, tienen su base en el diagnóstico molecular para el genotipado de los tipos de VPH 16 y 18 , y la detección de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico: 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82.

La detección y el genotipado del VPH, en el programa de prevención y detección precoz del cáncer del cuello de útero en Castilla y León, se realiza mediante una técnica molecular basadas en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la técnica Clart® HPV2, comercializado por GENOMICA

Las variables incluidas en el estudio han sido: fecha de recogida de la muestra, edad de la mujer, menopausia como variable dicotómica, área y zona de salud donde tiene lugar la recogida de la muestra, diferenciando el tipo de zona de salud (urbana, semiurbana o rural), zona geográfica de procedencia de la mujer, estudio morfológico de la muestra, estudio microbiológico, presencia de VPH y genotipado.

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel. Los datos han sido revisados por el programa de cáncer de cérvix. Tras su depuración serán analizados utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 5% en una determinada variable será informada y considerada como un posible sesgo del estudio.

El nivel de significación para todas las pruebas, se considerará para una $p \leq 0,05$.

Para el cálculo de la prevalencia global, por edades, por áreas de salud, de VPH se utilizará

como denominador la población de Castilla y León.

Los datos han sido facilitados por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, quien abriendo una vía administrativa ha procedido a la cesión de los datos procedentes del fichero denominado “Programa de prevención de cánceres e infecciones ginecológicas”, pertenecientes al Servicio de Promoción de la Salud de la Junta de Castilla y León.

Los datos objeto de la solicitud, en los cuales no es posible identificar a un afectado o interesado, pertenecen a la categoría de datos disociados.

RESULTADOS

En este trabajo, entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2014, se han procesado para la detección de VPH, 120.326 muestras de frotis de cérvix.

Se ha calculado la prevalencia de VPH, teniendo en cuenta los datos de población obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), con fecha 1 de enero del 2014.

Durante el periodo estudiado del programa de prevención y detección precoz de cáncer de cérvix de la Junta de CyL, se han obtenido 12.183 muestras positivas. La población de mujeres en CyL a 1 de enero del 2014 es de 1.262.540, obteniendo una prevalencia de 9,6‰, en la población femenina, con un IC 95,0% entre 9,48 y 9,82.

Tabla 1- Distribución de la población, muestras y positividad de las mismas, en función de las provincias estudiadas.

Provincia	Población mujeres CyL	Nº muestras procesadas de VPH	Nº Muestras positivas del programa	Prevalencia ‰	IC 95,5%
Ávila	83.017	7.785	754	9,08	8,43 - 9,73
Burgos	183.018	14.612	1.409	7,70	7,30 - 8,10
León	248.157	21.818	2.644	10,65	10,25 - 11,06
Palencia	84.612	9.404	886	10,47	9,78 - 11,16
Salamanca	175.398	15.862	1.433	8,17	7,75 - 8,59
Segovia	78.987	6.736	655	8,29	7,65 - 8,93
Soria	45.498	3.685	307	6,75	5,98 - 7,51
Valladolid	270.292	29.086	3.197	11,83	11,42 - 12,24
Zamora	93.561	8.787	898	9,60	8,97 - 10,23

La prevalencia ha sido estudiada en cada una de las nueve provincias pertenecientes a la comunidad. Valladolid es la provincia con mayor prevalencia de VPH, con un 11,83‰, con un IC 95% 11,42 -12,24, seguidas de León y Palencia, con prevalencias de 10,65‰ y 10,47‰ respectivamente, siendo la provincia con menor prevalencia Soria, con un 6,75‰, (IC 95% 5,98 - 7,51), y Burgos con una prevalencia de 7,70‰. (Tabla 1).

Prevalencia de VPH según edad

La prevalencia del VPH en las mujeres de CyL ha sido calculada según los tramos de edad descritos.

En las mujeres entre los 35 y 64 años, edades en las que se realiza la detección de VPH en el programa de cribado, la prevalencia es mayor.

El grupo de edad en la que se ha obtenido la máxima prevalencia, es el grupo de mujeres entre los 35 y 39 años, en Castilla y León hay 91.320 mujeres en ese rango de edad, en el estudio se ha realizado la prueba de detección de VPH a 22.367 de ellas, obteniendo 3.899 muestras VPH positivas, siendo la prevalencia del 42,70‰ con un IC 95% 41,38 - 44,01. A partir de este rango de edad, la prevalencia experimenta un descenso lineal a medida que aumenta la edad de la mujer, llegando a una prevalencia de 8,94‰, en las mujeres entre 60 y 64 años, como podemos observar en la Figura 1.

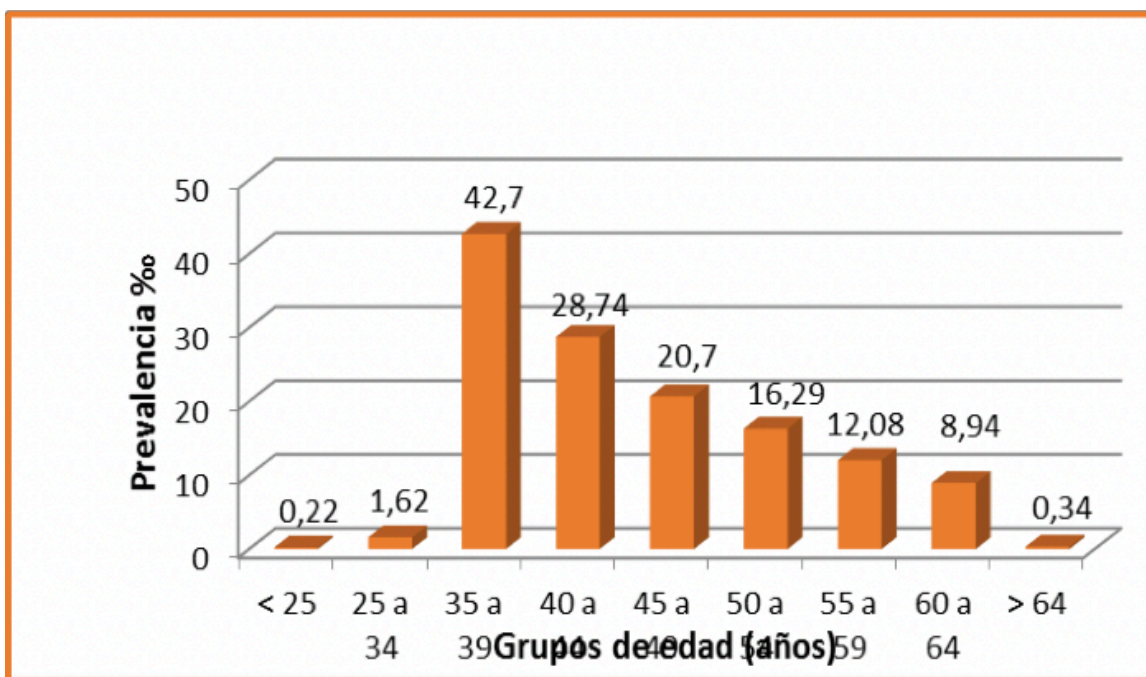


Figura 1- Distribución de la prevalencia de infección por VPH en función de los grupos etarios

Se ha estudiado la prevalencia de los diferentes genotipos, en función del riesgo de transformación celular, en las mujeres de CyL.

Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH en función del riesgo de transformación celular

La distribución del perfil de riesgo resulta ser de 7.489 muestras infectadas por VPH por genotipos de Alto Riesgo (AR) de transformación celular, que representan el 63,56% del total de determinaciones VPH positivas. 2.810 muestras son VPH de Bajo Riesgo (BR), en concreto el 23,85% y se ha obtenido que 1.483 determinaciones, el 12,59% presentaban genotipos de VPH AR y BR simultáneamente.

La prevalencia de VPH-AR en las mujeres de Castilla y León de 5,93‰ (IC 95% 5,8-6,07). La prevalencia de VPH-BR en las mujeres de Castilla y León, ha sido de 2,23‰ (IC 95% 2,14-2,31). Y la prevalencia de ambos genotipos de VPH es de 1,17‰ (IC 95% 1,11-1,23). (Tabla 2).

Tabla 2- Categorización en función del riesgo de transformación celular.

	Población mujeres CyL	Nº muestras procesadas en el programa	Prevalencia ‰	IC 95,0%
VPH-AR	1.262.540	120.326	5,93	5,80,- 6,07
VPH-BR	1.262.540	120.326	2,23	2,14 – 2,31
VPH AR Y BR	1.262.540	120.326	1,17	1,11 – 1,23

Infección múltiple de VPH

Entre las 12.183 muestras que han sido positivas en VPH, en las edades comprendidas entre los 35 y 64 años de edad, 8.248 muestras presentaban un solo genotipo de VPH, el 67,7% de las determinaciones VPH positivas y 3.935 muestras presentaban infección múltiple de VPH, el 32,3%.

El 30,2% de las determinaciones positivas para el VPH-AR, estaban infectadas por más de un genotipo, frente al 12,41% de las determinaciones positivas para el VPH-BR, que estaban coinfectadas por más de un genotipo, teniendo los genotipos de AR, mayores porcentajes de infecciones múltiples.

DISCUSIÓN

En el informe emitido por “HPV information centre” en 2014¹⁰, reseña que la prevalencia de VPH de las mujeres españolas es del 10,7% (IC 95% 10-11,5), muy similar a la obtenida en nuestro estudio.

Un meta-análisis realizado por De Sanjosé et al, de 78 trabajos en todo el mundo, estima una prevalencia de la población mundial del 10,4% (IC 95% 10,2-10,7)^{13,14}, que también se aproxima a nuestros datos.

Hallazgos similares, se han obtenido en un estudio realizado en Galicia, en 1.703 mujeres, cuyas edades comprendían entre los 16 y 64 años, en tres centros ginecológicos y un centro de planificación familiar del servicio de salud gallego, con una prevalencia de VPH en las mujeres del 10,1% (IC 95% 8,6-11,6)¹⁵.

Algunos de los estudios realizados en España en los últimos años, sobre la prevalencia de VPH en Zaragoza¹⁶, Madrid¹⁷ o País Vasco¹⁸, se han realizado en mujeres con previo estudio patológico, o mujeres pertenecientes a grupos de riesgo, como son las trabajadoras sexuales, por lo que los resultados obtenidos no se pueden comparar a los de

nuestro trabajo.

La prevalencia estudiada en las nueve provincias de la Comunidad, muestra como Valladolid con 270.292 mujeres, tiene una prevalencia del 11,83‰ (IC 95% 11,42-12-24), se encuentra por encima de la media española y de la prevalencia de la comunidad. La provincia de León, se sitúa la segunda en prevalencia de VPH en las 248.157 mujeres de su población, con una prevalencia de 10,65‰ (IC 95% 10,25-11,06).

Se debe indicar, que la prevalencia de VPH obtenida en las mujeres menores de 35 años y mayores de 64 años de edad, no es adecuada, ya que no se ha realizado detección de VPH a todas las mujeres en estas edades, al no corresponder con el programa, obteniendo prevalencias falsamente bajas.

En España, se estima que la prevalencia es superior en las mujeres jóvenes y experimenta un descenso gradual con la edad, hasta llegar a valores inferiores al 4% en edades perimenopáusicas¹⁹.

En cuanto a la prevalencia entre los 35 a 64 años, que si podemos considerar representativa de la población de Castilla y León, experimenta un descenso lineal continuo, conforme avanza la edad. No existiendo un segundo pico en la cincuentena o sesentena.

Todavía no está claro si la infección con múltiples tipos de VPH interfiere, ya sea directamente o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH²⁰.

En nuestro estudio, en el 32,3% de las determinaciones VPH positivas procesadas, se han detectado más de un genotipo por muestra, cifra muy parecida a la obtenida en el estudio Cleopatra, de 32,8% de infecciones múltiples por VPH^{21, 22}. Algo mayor es la cifra de infecciones múltiples, obtenida en un estudio de prevalencia realizado en el sur de Italia, en el que se han obtenido el 42,8% de las determinaciones VPH positivas con infección por

múltiples genotipos de VPH, (a tener en cuenta, que este estudio se centra en mujeres jóvenes menores de 25 años)²³.

Una serie de encuestas de prevalencia del VPH basadas en la población, se ha llevado a cabo por la IARC, en 15 áreas, en cuatro continentes diferentes, los datos obtenidos se recogen en el denominado estudio “Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys”, 14.536 mujeres fueron reclutadas en las 15 áreas, con una media de edad de 40,8 años, obtuvieron que el 32,2% de las mujeres con VPH positivo, tenían infección múltiple por VPH²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Artero A, Eiros JM, Oteo JA. Manual de enfermedades infecciosas. Segunda edición. Valladolid: Ediciones Universidad de Valladolid, 2015
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR*. 2010. 59:69-73.
3. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012. 62:147-72.
4. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 197: 346-355.
5. Anna R. Palefsky, Joel M. Goldstone, Stephen Moreira, Edson D. Jr. Penny, Mary E. Aranda. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364: 401-411

6. Drolet, M., Laprise, J.-F., Boily, M.-C., Franco, E. L. and Brisson, M. Potential cost-effectiveness of the nonavalent human papillomavirus (HPV) vaccine. *Int. J. Cancer*. 2014; 134: 2264–2268.
7. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015
8. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Report to Congress. 2004.
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer Base No 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2005.
10. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015. Disponible en: <http://www.hpvcentre.net/summaryreport.php>. [Fecha de consulta 20/09/2016].
11. Gomez-Roman JJ EC, Salas S, González-Morán MA, Perez-Mies B, García-Higuera I, Nicolás Martínez M, Val-Bernal JF. A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different Spanish regions. *APMIS* 2009; 117: 22-7.
12. Programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello uterino [Fecha de consulta: 26/09/2016] Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/programas-guias-clinicas/programas-salud/programa-prevencion-deteccion-precoz-cancer-cuello-utero-ca>.
13. De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide

prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:453-9.

14. De Sanjosé S, Bosch F.X, Castellsagué X. Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y del cáncer de cérvix. Institut Català d'Oncologia. Barcelona; Semergen. 2007; 33 Supl 2:9-2.

15. Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernandez-Rodriguez E, Guinarte G, et al. High-risk human papillomavirus in Galicia, Spain: Prevalence and evaluation of the sample representativeness. *Scand J Infect Dis* 2014; 46:737-744.

16. Bernal M, Burillo I, Mayordomo JI, Moros M, Benito R, Gil J. Human papillomavirus (HPV) infection and intraepithelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: A case-control study in Zaragoza, Spain. *Infect Agent Cancer*. 2008; 3: 8. doi: 10.1186/1750-9378-3-8.

17. Martín P, Kilany L, García D, López-García A.M, Martín M.J, Abraira V. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:316.

18. Delgado D, Marín J.M, de Diego J, Guerra S, González B, Barrios J.L et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30:230– 5.

19. Myers ER, McCrory DC, Nanda K, Bastian L, Matchar DB. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. s.l.: *Am J Epidemiol*, 2000. 151:1158-71.

20. Solares C. La infección del tracto genital femenino. En Alba A. La infección por VPH. Bypass 3o ed. 2012; 37-56.

21. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: The

CLEOPATRE study. *J Med Virol* 2012; 84: 947-56.

22. Roura E, Iftner T, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, Muñoz N, et al. Predictors of human papillomavirus infection in women undergoing routine cervical cancer screening in Spain: the CLEOPATRE study. *BMC Infect Dis* 2012; 12.

23. Ammatuna P, Giovannelli L, Matranga D, Ciriminna S, Perino A. Prevalence of genital human papilloma virus infection and genotypes among young women in Sicily, South Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 2002-6.

24. Vaccarella S , Franceschi S , Snijders PJ , Herrero R , Meijer CJ , Plummer M . Concurrent infection with multiple human papillomavirus types: pooled analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:503-10.