

Original

Sara García¹
 Marta Domínguez-Gil¹
 Jorge Gayete¹
 Silvia Rojo²
 Juan Luis Muñoz³
 José Santos Salas⁴
 Celina Echevarría⁵
 Manuel Blanco¹
 Carmen Ramos¹
 Mónica De Frutos¹
 Luis López-Urrutia¹
 Lourdes Viñuela¹
 Sonia Tamames⁶
 Pedro Redondo⁶
 José María Jiménez¹
 José María Eiros¹
 Raúl Ortiz de Lejarazu²

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

¹Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

²Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

³Hospital Universitario de Salamanca.

⁴Hospital Universitario de León.

⁵Hospital Universitario de Burgos.

⁶Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Junta de Castilla y León.

RESUMEN

Introducción. El virus del papiloma humano (VPH), es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de mujeres con infección por VPH, adheridas al Programa de Prevención y Detección precoz de Cáncer de cuello de útero de Castilla y León (España).

Material y métodos. Se han evaluado los resultados del análisis de VPH en las muestras de las mujeres incluidas en el programa de cribado poblacional. El estudio incluye un total de 120.326 muestras de frotis de cérvix, recogidas en el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados. Se obtuvieron 12.183 muestras con detección positiva de ADN de VPH, correspondiendo a una prevalencia de 9,6‰ (IC 95% 9,5%-9,8%), en la población femenina. Los VPH asociados a un alto riesgo de transformación celular se encuentran en mayor proporción que los de bajo riesgo (5,9% vs 2,23%). La prevalencia está inversamente relacionada con la edad de las mujeres del cribado. La presencia de infecciones múltiples de VPH se demuestra en un tercio de las mujeres analizadas.

Conclusiones. Estos resultados son los primeros y más amplios de un programa de cribado poblacional estructurado en España y deben servir como referencia para futuros estudios y medir el impacto futuro de la vacunación.

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

Prevalence of human papillomavirus in Spanish women from a population screening program

ABSTRACT

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

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 HPV positive samples were detected, representing a prevalence of 9.6 ‰, (IC 95% 9.5%-9.8%) in the female population. High-risk HPV were found in higher proportion than HPV low-risk genotypes. HPV prevalence correlates inversely with women age. Coinfections of multiple genotypes were found in one third of screened women population.

Conclusions. Data showed in this study are the first and wider Spanish results from a cervical cancer screening program population non opportunistic based on HPV detection. These results would serve as a reference for future prevalence studies and to evaluate the future impact of HPV vaccination campaigns.

Keywords: HPV Infections, Cervical cancer, HPV screening, HPV Prevalence, Tumoral viral infections.

INTRODUCCIÓN

La infección por papilomavirus humanos (VPH) es la causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix en la mujer^{1,2}. En la actualidad hay descritos más de 120 genotipos de los cuales más de las dos terceras partes han sido secuenciados

Correspondencia:

Sara García.

Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega.

Calle Dulzaina nº2. Valladolid. España.

Email: sagarvi87@hotmail.com

completamente. 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 vida¹.

Resulta difícil conocer la frecuencia real de la infección genital por VPH debido a que no se notifican los casos diagnosticados. Dado que la mayoría de infecciones son asintomáticas y autolimitadas, gran cantidad de pacientes no se diagnostican¹.

La prevención del cáncer de cérvix se basa en la detección y tratamiento precoz de las lesiones cervicales. Tradicionalmente los métodos de citología del epitelio de transición cervical han sido la base de los programas de prevención poblacionales estructurados. En España, se estima en 2.103 mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix anualmente, siendo el séptimo cáncer 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 año². El 55,8% de los casos de cáncer de cérvix en mujeres españolas se atribuyen a los genotipos 16 y 18 de VPH². Los programas de cribado poblacionales mediante frotis de Papanicolaou han demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de cáncer de cuello uterino, mortalidad y años de vida perdidos^{3,4}. Además, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las lesiones en las fases no invasivas, puede reducir la carga de enfermedades y los costes de la atención sanitaria⁵. Sin embargo, los aspectos negativos del cribado, tales como las consecuencias psicológicas sobre todo de los falsos positivos, el sobre-tratamiento y las reacciones adversas, deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar programas fomentando la adhesión a las guías de práctica clínica³.

El sistema de cribado de cáncer de cérvix en Castilla y León es el más antiguo basado en el cribado poblacional estructurado de los implantados en España, que incluye la detección sistemática de VPH para todas las mujeres de la autonomía que acceden al programa⁶. El programa de cribado de cáncer cervical en Castilla y León existe desde 1986, comenzando en determinados lugares y aumentando progresivamente su cobertura hasta llegar a todas las mujeres de edades comprendidas entre 25 y 65 años de edad o con factores de riesgo. Se han producido algunos cambios en la población diana a medida que las evidencias científicas así lo han sugerido. En noviembre de 2008 se incorporó, junto a la citología, el test de VPH como método habitual de cribado en mujeres entre 35 y 64 años en toda la región y su última actualización data del 5 noviembre de 2012.

El objetivo de este estudio preliminar es estimar la prevalencia, de mujeres con infección de VPH, que se han adherido al programa de prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León y describir las características más sobresalientes del cribado VPH. La gran mayoría de comunidades autónomas españolas no ha implementado totalmente este tipo de programas por lo que los resultados preliminares del programa de la Junta de Castilla y León adquieren gran relevancia para futuros programas de prevención y para el impacto que las nuevas vacunas de VPH pueden ofrecer.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ha incluido a las mujeres pertenecientes al Sistema de Salud de Castilla y León, adheridas al 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 instaurado en 1986 en Castilla y León, se caracteriza por ser un proceso continuo, de un programa integral ofertado a la población diana dentro de un marco de salud pública, protocolizado y con adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados⁷.

El programa constituye un proceso organizado e integrado con una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas de cribado e intervalo de las mismas⁷.

Como criterios de inclusión en el Programa se estableció que las mujeres debían residir en Castilla y León, tener una edad comprendida entre 25 y 64 años, haber mantenido relaciones sexuales y no presentar sintomatología ginecológica.

Los criterios de exclusión del programa son permanentes o temporales. Un criterio permanente de exclusión es la histerectomía total de la mujer y como criterios temporales, las mujeres sin relaciones sexuales o mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

En dicho programa que se inicia a los 25 años, únicamente a las mujeres de 35 a 64 años se les realiza co-test mediante citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional se han basado en la clasificación de *Bethesda 2001*⁷ y no se presentan en este artículo.

Los resultados de la determinación de VPH, tienen su base en el diagnóstico molecular de los genotipos de VPH 16 y 18, y la detección de los genotipos 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 basada en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la técnica CLART® HPV2, comercializada por GENOMICA. detecta la presencia de 35 virus de VPH (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 68, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 85 y 89).

La detección se lleva a cabo mediante la amplificación de un fragmento de unos 450 pb dentro de la región L1 del VPH.

La detección del producto amplificado por PCR, se realiza mediante la plataforma tecnológica basada en *microa-*

rrays de baja densidad: CLART® (*Clinical Array Technology*) con sondas específicas para cada uno de los VPH incluidos en el genotipado.

Aunque el programa de detección precoz de cáncer de cérvix en Castilla y León incluye numerosas variables, las incluidas en este estudio preliminar han sido: fecha de recogida de la muestra, edad de la mujer, área y zona de salud donde tiene lugar la recogida de la muestra, zona geográfica de procedencia de la mujer, detección y presencia de VPH y genotipado.

Para la recogida de los datos se confeccionó una base de datos en el programa Excel. Los datos fueron revisados por el programa de cáncer de cérvix. Tras su depuración se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS v. 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006). La pérdida de valores superior al 5% en una determinada variable se informó y consideró como un posible sesgo del estudio.

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

Para el cálculo de la prevalencia global, por edades, por áreas de salud, de VPH se utilizó como denominador el censo poblacional de Castilla y León.

Los datos procedentes de las cinco plataformas de cribado (Burgos, León, Salamanca Valladolid Este y Valladolid Oeste), 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, realizado 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 de otras tantas mujeres de Castilla y León (España).

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 Castilla y León, se detectaron 12.183 muestras positivas para VPH. La población de mujeres en Castilla y León a 1 de enero del 2014 era de 1.262.540, por lo que esa cifra de positividad da una prevalencia de VPH del 9,6‰, en la población femenina, con un IC 95,0% entre 9,5 y 9,8‰.

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 11,8‰, con un IC 95% 11,4-12,2 seguida de León y Palencia, con prevalencias de 10,6‰ y 10,5‰ respectivamente, siendo las provincias con menor prevalencia Burgos y Soria con prevalencias de 7,7‰ (IC 95% 7,3-8,1) y 6,7‰, (IC 95% 6-7,5) respectivamente (tabla 1).

Prevalencia de VPH según edad. La prevalencia del VPH en las mujeres de Castilla y León ha sido calculada según los tramos de edad descritos en la figura 1.

El grupo de edad en el que se ha obtenido la máxima prevalencia, es el del 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, detectando 3.899 muestras VPH positivas, siendo la prevalencia del 42,7‰ con un IC 95% entre 41,4-44,0. A partir de este rango de edad, la prevalencia experimenta un descenso

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 95,0 %
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

CYL (Castilla y León), IC (Intervalo de Confianza)

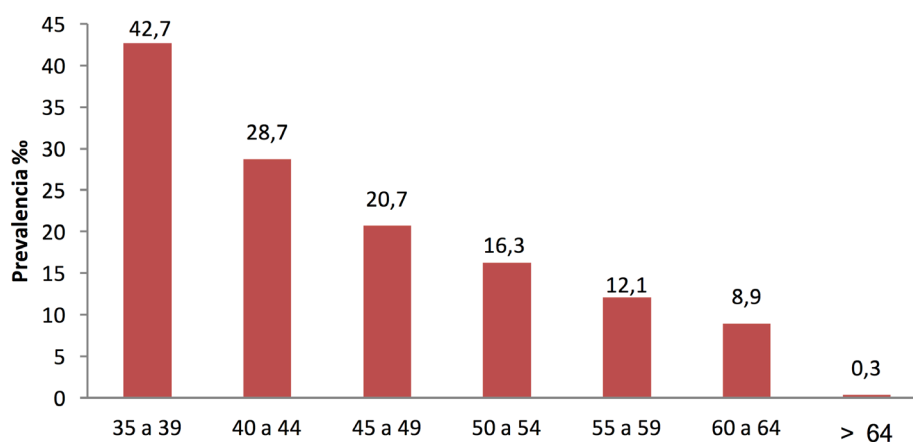


Figura 1 Distribución de la prevalencia de infección por VPH en función de los grupos etarios.

	Nº muestras Procesadas en el programa	Nº de muestras positivas	Prevalencia ‰	IC 95,0%
VPH-AR	120.326	7.489	5,9	5,8-6,1
VPH-BR	120.326	2.810	2,2	2,1-2,3
VPH AR Y BR	120.326	1.483	1,2	1,1-1,2

CYL (Castilla y León), IC (Intervalo de Confianza), AR (alto riesgo), BR (bajo riesgo).

lineal a medida que aumenta la edad de la mujer, llegando a una prevalencia de 8,9‰, en las mujeres entre 60 y 64 años, como podemos observar en la figura 1.

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

Prevalencia de los diferentes genotipos de VPH en función del riesgo de transformación celular. La distribución del perfil de riesgo oncogénico de los VPH detectados mostró que se detectaron 7.489 muestras con genotipos VPH de Alto Riesgo (AR) de transformación celular, lo que representa el 63,6% del total de determinaciones VPH positivas. Otras 2.810 muestras pertenecían a genotipos VPH de Bajo Riesgo (BR), lo que supone un 23,8% y se obtuvieron además 1.483 determinaciones, 12,6% del total de positivas, que presentaron simultáneamente genotipos de VPH de alto y bajo riesgo en la misma muestra.

La prevalencia global de VPH-AR en las mujeres de Castilla y León fue del 5,9‰ (IC 95% 5,8-6,1) y la de VPH-BR fue del

2,2‰ (IC 95% 2,1-2,3). Por último, la prevalencia de genotipos de VPH-AR y genotipos de VPH-BR en una misma muestra fue del 1,2‰ (IC 95% 1,1-1,2) (tabla 2).

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 12,4% 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

Este es el primer estudio de prevalencia de VPH en España procedente de un programa autonómico poblacional estructu-

rado no oportunista. Los resultados presentados en este artículo referidos a una población de 120.326 mujeres analizadas es la mayor publicada en España. La prevalencia global del 9,6‰ obtenida de 12.183 muestras positivas, se sitúa en el rango medio-bajo de prevalencias comunicadas por otros estudios similares. Se debe señalar que la mayoría de estudios españoles publicados, proceden de cribados oportunistas (no poblacionales, ni estructurados) con un número logarítmicamente inferior de población y muestras lo que puede influir en la representatividad de los mismos.

Si se tiene en cuenta que en un 1,2‰ de la muestra cribada en el presente estudio, se encontró exclusivamente VPH de bajo riesgo, el porcentaje real de mujeres en las que se debe hacer un seguimiento de su infección es del 8,4‰.

En el informe emitido por "HPV information centre" en 2014⁸, se estima que la prevalencia de VPH de las mujeres españolas es del 10,7‰ (IC 95% 10-11,5), algo más de dos puntos porcentuales más alta que la de Castilla y León tras descontar los VPH de bajo riesgo.

Un meta-análisis realizado con 78 trabajos de todo el mundo⁹, estima una prevalencia de la población mundial del 10,4‰ (IC 95% 10,2-10,7)⁹, lo que supone también una diferencia significativamente más alta que la hallada en las mujeres castellano-leonesas.

En un estudio oportunista ocasional y puntual realizado en Galicia, en 1.703 mujeres, con edades comprendidas entre los 16 y 64 años, de tres centros ginecológicos y un centro de planificación familiar del servicio de salud gallego, encontraron una prevalencia de VPH del 10,1% (IC 95% 8,6-11,6)¹⁰.

Algunos de los estudios realizados en España en los últimos años, sobre la prevalencia de VPH en Zaragoza¹¹, Madrid¹² o País Vasco¹³, 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 con los de este estudio y no tienen la misma potencia estadística.

La prevalencia estudiada en las nueve provincias de la Comunidad, muestra como existe un aumento de la prevalencia paralelo a la magnitud del censo poblacional que no se observa exactamente en todas las provincias. Valladolid con 270.292 mujeres, tiene la prevalencia mayor (11,8‰) por encima de la media que apuntan algunos estudios españoles y de la prevalencia media de la comunidad de Castilla y León. La provincia de León, se sitúa la segunda en prevalencia de VPH entre las 248.157 mujeres de su población, con una prevalencia de 10,6‰.

En este estudio se confirma en una amplia representación poblacional de mujeres españolas como la prevalencia de VPH correlaciona inversamente con la edad. Esta pasa desde el 42,7‰ en el grupo de mujeres de 35 a 39 años al 8,9‰ en el de 60-64 años. Este descenso es lineal a partir del grupo de 45-49 años con un descenso aproximado de cuatro puntos porcentuales de prevalencia para cada bloque poblacional. Ese hecho unido a la lenta progresión oncogénica de VPH refuerza que el inicio del cribado molecular de VPH se haga a partir de los 30 años.

En este estudio no se ha observado un segundo pico en la década de los cincuenta ni en la de los sesenta como ha sido referido en otros estudios¹⁴.

Entre los datos virológicos cabe señalar la baja proporción de VPH de bajo riesgo encontrada. A pesar de ello en 2.810 mujeres de las 12.183 encontradas portadoras de VPH, se encontró únicamente VPH de bajo riesgo oncogénico lo que supone casi una cuarta parte de las muestras positivas (23,8% sobre mujeres VPH positivas). En las tres cuartas partes de mujeres restantes con VPH se detectaron VPH de alto riesgo exclusivamente (63,6%) o acompañado de otros de bajo riesgo (12,6%).

Dicha proporción es ligeramente más elevada cuando se consideran las infecciones por más de un genotipo sea de alto o bajo riesgo. El presente estudio demuestra que en el 32,3% de las determinaciones VPH positivas procesadas, se detectaron más de un genotipo por muestra, cifra aproximada a la obtenida en el estudio Cleopatra (32,8%) que incluyó un total de 3.155 mujeres analizadas^{16,17}. Otros estudios fuera de España refieren cifras mayores de infecciones múltiples, hasta un 42,8% de las determinaciones VPH positivas con infección por múltiples genotipos de VPH, aunque se centran en mujeres jóvenes menores de 25 años¹⁸ en las que la prevalencia es mayor. Todavía no está suficientemente dilucidado si la infección con múltiples tipos de VPH influye, ya sea directa o inmunológicamente, con la persistencia y la progresión de un tipo de VPH¹⁵.

En relación con las infecciones múltiples por VPH, la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC) llevó a cabo una serie de encuestas de prevalencia del VPH basadas en la población, en 15 áreas, de cuatro continentes diferentes¹⁹. Los datos obtenidos proceden de 14.536 mujeres reclutadas en las 15 áreas, con una media de edad de 40,8 años, obtuvieron un porcentaje similar al de Castilla y León (32,2% de las mujeres con VPH positivo), con infección por múltiples genotipos VPH¹⁶. A este respecto algunos trabajos apuntan la influencia del test utilizado en el cribado²⁰.

Los resultados de prevalencia de VPH en mujeres españolas son los primeros y más amplios procedentes de un programa de cribado poblacional estructurado en España y deben servir como referencia para futuros estudios y medir el impacto futuro de la vacunación.

AGRADECIMIENTOS

Se hace constar el agradecimiento al Servicio de Promoción de la Salud de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León, por la autorización y acceso a los datos, en especial al Dr. Pedro Ángel Redondo Cerdeña y a la Dra. María Mercedes Sánchez Jacob, quienes facilitaron todo el proceso.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Genital Human Papillomavirus Infection. Report to Congress. 2004.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer Base N° 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2005.
- International Agency for Research on Cancer. Handbook of cancer prevention. Cervix cancer screening. Lyon: IARC, 2005.
- Van der Aa MA, Pukkala E, Coebergh JW, Anttila A, Siesling S. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. *Int J Cancer*. 2008; 122:1854-8.
- Blade A, Cararach M, Castro M, Catalá-López F, Pérez-Escolano I, de Sanjosé S. Clinical management of abnormal cytology test results and costs associated with the prevention of cervical cancer in Spain. *J Low Genit Tract Dis*. 2010; 14:311-8.
- Fernández Calvo MT, Hernández Rubio A, Rosell Aguilar I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000;36(17):2250-2254
- 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>
- 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].
- De Sanjosé S, Díaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Muñoz 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.
- Trigo-Daporta M, García-Campello M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Fernández-Rodríguez 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.
- 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
- Martín P, Kilany L, García D, López-García A.M, Martín M.J, Abaira V. Human papillomavirus genotype distribution in Madrid and correlation with cytological data. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:316.
- 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.
- 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.
- Solares C. La infección del tracto genital femenino. En Alba A. La infección por VPH. Bypass 3º ed. 2012; 37-56.
- 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.
- 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: 3-6.
- 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.
- 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.
- Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lynge E, Bonde J. Disagreement between Human Papillomavirus Assays: An Unexpected Challenge for the Choice of an Assay in Primary Cervical Screening. *PLoS ONE* 2014; 9(1): e86835.