

# Populazio-baheketaren garrantzia: giza papilomavirusaren aurkako borroka

*Nerea Fontecha<sup>1</sup>, Miren Basaras\*<sup>1</sup>, Jose C. Quilez<sup>2</sup>, Silvia Hernández<sup>3</sup>,  
Daniel Andía<sup>2</sup>, Ramon Cisterna<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila  
Mikrobiologia molekularreko laborategia  
Medikuntza eta Odontologia Fakultatea, Leioa (UPV/EHU)

<sup>2</sup> Ginekologia Zerbitzua  
Basurtuko Unibertsitate Ospitalea

<sup>3</sup> Mikrobiologia Kliniko eta Infekzioaren Kontrolaren Zerbitzua  
Basurtuko Unibertsitate Ospitalea

\* miren.basaras@ehu.eus

DOI: 10.1387/ekaia.13965

Jasoa: 2015-01-16

Onartua: 2015-03-23

**Laburpena:** Giza papilomavirusa (HPV) 120 genotipo baino gehiagoz osaturiko birus taldea da. Genotipo horien guztien artean 40 bat inguruk gaitasun onkogenikoa dute eta minbizia sor dezakete gorputzeko hainbat ataletan: orofaringea, bulba, zakila edo umetoki-lepoa. Azken minbizi mota honek urtero 250.000 emakumeren heriotza eragiten du. Halaber, kontuan izan behar da HPV genotipo guztiek ez dutela onkogenikotasun maila bera aurkezten. 16 eta 18 genotipoak, adibidez, umetoki lepoko minbizi kasuen % 75etan aurkitu dira. Ikerketa lan honetan minbizia garatzeko arrisku altua duten giza papilomavirus (HPV) genotipoen populazio-baheketa egin dugu gure inguruko emakume talde batean (Bilbo, Euskal Herria), birus honen nagusitasuna eta genotipo desberdinen arteko banaketa ezagutzeko. Gure ikerketa honetan, ikusi da birus honen arrisku altuko genotipoen intzidentzia gure inguruan % 10,63 dela eta HPV 16 eta 18ak sortutako infekzioak umetoki-lepoko epitelioan lesioak sortzeko gaitasun altuagoa dutela; hain zuzen, HPV 16 duten emakumeen % 56,25ak lesioen bat garatu dute. Gainera, egiaztatu ahal izan da emakume gazteei nagusiki eragiten dien birusa dela; 30 urtetik beherako emakumeetan birusaren nagusitasuna % 24,87koa izan da, 30 eta 50 urte arteko emakumeetan % 8,37koa eta 50 urte baino nagusiagoak diren emakumeetan % 3,36koa. Azkenik, behatu izan da infekzio anitzek gaitasun handia dutela umetoki lepoko epitelioan lesioak sortzeko, batez ere 16 genotipoa arrisku altuko beste genotipo batzuekin batera daudenean. Gainera, infekzio anitzak emakume gazteetan baizik ez dira agertzen (batez besteko adina 28,89 urte).

**Hitz gakoak:** Giza papilomavirusa (HPV-Human Papillomavirus), minbizia, arrisku altuko genotipoak, populazio baheketa.

**Abstract:** Human papillomavirus (HPV) is a virus that includes more than 120 genotypes. Among all these genotypes about 40 have oncogenic potential and have the capacity to cause cancer in different parts of the body such as oropharyngeal, vulva, penis, or cervical cancer. Every year this virus causes 250,000 women deaths by cervical cancer. Moreover, it is noteworthy that not all HPV genotypes show the same oncogenic potential. For example, HPV genotypes 16 and 18 are responsible for the 75% of cervical cancer cases. In this paper, a population screening of high risk HPV genotypes was carried out in order to know the HPV prevalence and genotypes distribution in a group of women from our region (Bilbo, Basque Country). According to our study, the incidence of high risk HPV genotypes in our region was 10.63% and women infected by HPV16 and 18 genotypes were more likely to develop cervical epithelium lesion; 56.25% of HPV 16 positive women developed some type of lesion. Moreover, it was confirmed that HPV mainly infected young women; the prevalence of the virus among women younger than 30 years was 24.87 %, among women from 30 to 50 years was 8.37% and among women older than 50 years the prevalence was 3.36%. Finally, it was observed that multiple HPV infections had a higher potential to develop lesions in cervical epithelium, above all when 16 genotype was involved in multiple HPV infections. Furthermore, multiple HPV infections were only detected in young women (the mean age was 28.89 years).

**Keywords:** Human Papillomavirus (HPV), cancer, high-risk genotypes, population screening.

## 1. SARRERA

### 1.1. Giza-Papilomabirusa

Giza papilomabirusa (HPV-Human papillomavirus) larruazalaren eta mukosen barne estaldura kutsatzen dituen birus biluzia da [1]. Bere genoma kate bikoitzeko DNA biribila da, gutxi gorabehera 8.000 base parekoa [2]. HPVak 9-10 eskualde kudeatzaile ditu [2] eta haien artean E6 eta E7 onkogeneak dira garrantzitsuenak, beren ahalmen onkogenikoagatik [3]. Bi onkogene horiek p53 eta Rb (erretinoblastoma) tumore isiltzaile geneekin duten elkarrekintzaren ondorioz zelula-ziklo normala aldatzen dute, eta zelula basalen gainhazkuntza gertatzen da (minbizia gertatzen da) [3]. Bere gaitasun onkogenikoa dela eta, ikusi izan da HPVek gorputzeko atal batzuetan minbizia sortzeko ahalmena dutela. HPVa umetoki lepoko minbizien % 99 baino gehiagoren erantzulea da. Gainera, uzki-kanal, bulba, zakil eta orofaringeko minbiziekin uztartu da [4].

HPV transmisioa gizakiz gizaki gertatzen da, hots, kutsatutako azalen arteko kontaktu zuzena behar da. Onartu ohi da papilomabirusak eragindako infekzio genitala dela munduan sexu bidez transmitituriko infekzio (STI) ohikoena. Izan ere, estimatzen da munduan berrehun eta laurogeita hamaika milioi emakume HPVaren eramaileak direla, eta 250.000 emakume baino gehiago hiltzen ditu urtero [5, 6].

Giza papilomavirusaren barnean 120 genotipo baino gehiago bereizten dira; horien artean gutxi gorabehera 40ek emakume eta gizonezkoen genitaletak epitelio geruzatua kutsatzen dute [5]. HPV genotipoak beraien gaitasun onkogenikoaren arabera, honela sailkatu dira: arrisku altukoak (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (HR-HPV), arrisku altu posiblekoak (26, 53, 66, 68, 73, 82, IS39) (pHR-HPV) eta umetoki-lepoko minbizia sortzeko arrisku baxukoak (gainerako genotipoak) (LR-HPV) [7, 8]. HPVaz kutsaturiko emakumeetan arrisku altuko HPVek denbora gehiago irauten dute arrisku txikiko genotipoek baino. Bestalde, infekzio anitza (genotipo desberdin asko dituen) eta infekzioaren iraunkortasuna, faktore garrantzitsuak dira umetoki lepoko minbizia garatzeko. Frogatuta dago birus honen infekzio iraunkorra emakumeen umetoki lepoko minbiziaren eta gizonezkoen uzki-kartzinoma ezkatadunaren eragilea dela, eta horretaz gain, garatxo genitalak bezalako beste lesio onberak ere sor ditzake [9].

## 1.2. Populazio-baheketa

Baheketa izenaren pean Osasun Publikoak aurrera daraman ekimenean, aurrez balioztatutako test bat erabiltzen da, gaixotasun-sintomarik ez duten hiritarrak «aukerak dituen» edo «aukerarik gabea» taldetan sailkatzeko. Bahetze-proba batek bere erabileran erraza izan behar du, jasotzen duenarenentzako eroso eta errepikagarria bere emaitzetan; hartatik ordea ez da diagnostikorik espero behar, oso bestelakoa delako helburua: aplikazio sistematiko baten bidez txikiagotu egin nahi da ikertutako populazioarengan gaixotasun horrek eragindako hilkortasuna. Bestalde, Populazio-Bahetzeak Lehen Mailako Asistentzian oinarritutako berezko egitura du, eta errolda-oinarria erabiltzen du emakumeen bilketa aktiborako. Bertara joaten ez diren emakumeentzako birdeitzeko sistema erabiltzen dute. Bestetik, balioztatutako bahetze-teknika baizik ez du eskaintzen eta Asistentzia Espezializatuko bigarren mailako deribazio-zirkuituak ditu ebaluaziorako, kontrolerako eta antzemandako kasuen balizko tratamendurako.

Umetoki-lepoko minbizia bahetzeko, tradizionalki, zitologia edo Papanicolaouren proba erabili izan da. Zitologiak ikaragarri lagundu du umetoki lepoko minbiziaren intzidentzia eta hilkortasuna murrizten, baina hala ere minbiziaren aurrekariak diren lesioak antzemateko bere sentsibilitatea oso baxua da, % 55,4koa gutxi gorabehera [10].

Espainiar estatuan baheketa desegokia pairatutako emakumeengan agertzen dira umetoki lepoko minbiziaren hamar kasutatik zortzi. Orain arte bahetze zitologikoa erabili izan da umetoki-lepoko minbiziaren aurkako prebentzioan, baina badirudi neurri hori eskasa izan dela. Hori dela eta, Espainian 35 urtetik gorako emakumeentzat bahetze-estrategia berria proposatu da. Beraren barruan, HPVaren DNAREN determinazioa egiten da. Birusen DNAREN determinazioa zelula-bahetze konbentzionala baino era-

ginkorragoa da eta umetoki lepoko adenokartzinomen tasetan inpaktua izan dezake [11]. Arrisku handiko HPV genotipoen DNAREN detekzio-probaren balio auresankor positiboa % 100 ingurukoa da, eta bere balio auresankor negatibo handiak bahetzeak denboran zehar banatzea ahalbidetzen du, gutxienez 3 urtez eta autore batzuen ustez 5 urtez. Horrela ziur jakin daiteke ez dela gradu altuko lesiorik edo minbizirik garatuko. Halaber, kontuan izan behar da HPV genotipo guztiek ez dutela onkogenikotasun gradu bera aurkezten: 16 eta/edo 18 genotipoak umetoki-lepoko minbizi kasuen % 75etan aurkitzen dira [9]. Genotipo horietaz kutsatuak dauden emakumeek umetoki-lepoko gradu altuko lesioak garatzeko arrisku handiagoa dutela egiaztatuta da.

Umetoki-lepoko laginetan HR-HPV genotipoen DNAREN detekzioak minbizi aurreko lesioak antzemateko % 96,6 sentsibilitatea du, baina zitologia baino espezifikotasun baxuagoa du [12]. Berriki, zitologia normala edo diagnosi zalantzagarrria duen zelula-atipia (ASCUS) eta HR-HPV genotipoekin kutsatuta dauden 30 urtetik beherako emakumeen jarraipen desberdina egitea proposatu da [13]. Beraz, oso garrantzitsua da DNAREN detekzio-probek arrisku altuko HPV genotipoak detektatzea eta, aldi berean, 16 eta 18 genotipoak identifikatzea paziente horien jarraipen integrala egiteko.

## **2. HELBURUAK ETA METODOLOGIA**

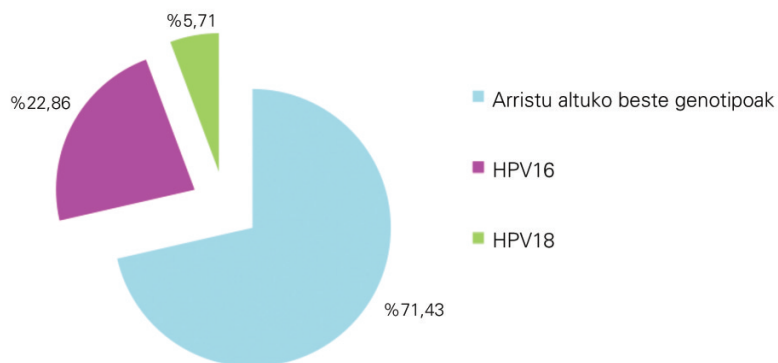
Gure ikerketa honek, helburu modura hartu du giza papilomavirusaren presentziarekiko populazio-baheketa bat egitea. Bilboko Basurtuko Unibertsitate Ospitalearen eremuan Ginekologia zerbitzuetan artatutako 912 emakumeen laginak aztertu dira. Laginak Cobas HPV Testarekin aztertu dira (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Test hori denbora errealeko PCR sistema erabat automatizatua da, eta 14 HR-HPV antzematen ditu aldi berean: HPV 16 eta HPV 18 banaka, eta gainera, arrisku altuko beste 12 genotipoak talde berean (HR-HPV: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 eta pHR-HPV: 66, 68). Emaitzak lau kanaletan agertzen dira pantailan: 16 genotipoa, 18 genotipoa, beste HR-HPV batzuk (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) eta lagin bakoitzean barne kontrol gisa erabiltzen den beta-globina.

## **3. EMAITZAK**

Bilboko Basurtuko Unibertsitate Ospitalearen eremuan Cobas HPV Testarekin egindako populazio-baheketan 912 lagin aztertu dira; horietatik 97 lagin positiboak izan dira arrisku altuko HPV genotipoentzako, hau da, arrisku altuko HPVen intzidentzia % 10,63 izan da. Gainera, aztertutako

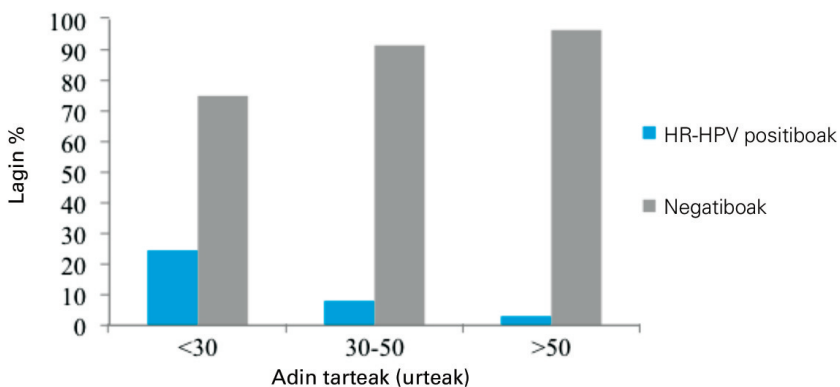
emakume populazioaren batez besteko adina  $41,30 \pm 11.64$  urtekoa da eta aldiz, HR-HPVrako positiboak izan diren emakumeen batez besteko adina  $34,12 \pm 10.57$  urtekoa.

Lagin positiboetan genotipoen banaketa hurrengoa izan da: HPV 16 genotipoa 24 laginetan (% 22,86), HPV 18 genotipoa 6 laginetan (% 5,71) eta arrisku altuko beste 12 genotipoak 75 laginetan (% 71,43) (1. irudia).



**1. irudia.** Arrisku altuko HPV (HR-HPV) genotipoen banaketa lagin positiboetan.

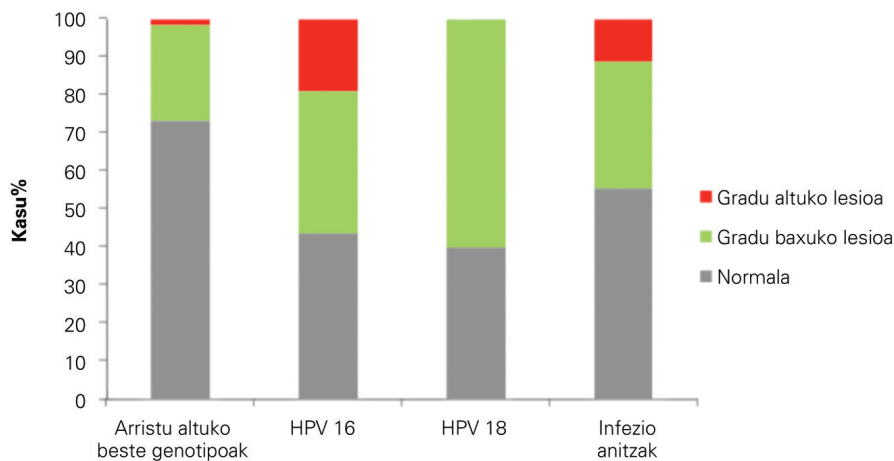
Bestalde, HR-HPVen presentzia aztertu dugu adin tarte desberdinetan. Emaitza horien arabera 30 urtetik beherako baino gutxiagoko emakumeetan birusaren nagusitasuna % 24,87koa da, 30 eta 50 urte arteko emakumeetan % 8,37koa eta 50 urte baino nagusiagoak diren emakumeetan % 3,36koa (2. irudia).



**2. irudia.** Adin tarte bakoitzean HR-HPV lagin positibo eta negatiboen kasuak.

Esan beharra dago lagin horietako batzuetan infekzio anitzak agertzen direla, hau da, genotipo batez baino gehiagoz kutsatuak daudela. Ikerketa honetako 9 laginetan infekzio anitza aurkitu dugu, 8 laginetan 16 genotipoa arrisku altuko beste genotipo batzuekin batera, eta lagin bakar batean 18 genotipoarekin batera. Emakume horien adin tartea 19-38 urtekoa da, batez besteko adina 28,89 urte delarik.

Birusaren onkogeniari dagokionez, ikusi ahal izan dugu HPV 16 eta HPV 18ak sortutako infekzioek ahalmen handiagoa dutela umetoki-lepoko epitelioan gradu altuko edo gradu baxuko lesioak sortzeko (3. irudia). HPV 16 duten emakumeen % 56,25ak lesioren bat garatu dute (gradu altukoa zein baxukoa) eta HPV 18 infekzioa duten emakumeen % 60ak gradu baxuko lesioak garatu ditu. Aldiz, ehuneko hori askoz baxuagoa da arrisku altuko beste genotipoekin kutsaturiko emakumeetan, % 26,86a hain zuzen. Infekzio anitzak dituzten emakumeen % 44,44ak lesioren bat garatu du.



**3. irudia.** HPV genotipo bakoitzaren eta birusaren patogenotasunaren arteko erlazioa.

#### 4. EZTABAIDA

Gure inguruan minbizia sortzeko arrisku altua duten giza papilomabirusaren genotipoen intzidentzia % 10,63 da, hau da, aztertutako 10 emakumeetatik bat infektatua dago. Emaitza hau beste ikerketa batzuetako emaitzeekin bat dator; izan ere, antzeman izan da lesio gabeko emakumeen HPV nagusitasuna % 10,4 dela [14, 15].

Gure ikerketa honetan behatu ahal izan dugu HR-HPVrako positiboak diren emakumeen batez besteko adina aztertutako populazioarena baina ba-

xuago dela. Eraitza honek bat egiten du beste ikerlari batzuek behatu dutenarekin eta agerian gelditu da batez ere emakume gazteei eragiten dien birusa dela [5].

HPV genotipo guztien artean 16 genotipoa da umetoki-lepoko lesioetan arruntena eta prebalenteena [14, 15], gure ikerketan behatu ahal izan dugun bezala. Gure ikerketan lagin positiboen % 22,86tan HPV16 genotipoa antzeman dugu, Euskal Herriko Autonomia Elkartearen egindako beste ikerketa batean lortutako balioen antzekoa (% 29,7). Hala ere, esan beharrekoa da ezohiko zitologiaren laginak erabili zituztela [15]. Gure ikerketan HPV 18rako lortutako balioak Delgado et al.-ek [15] lortutako balioetatik (% 9,40) pixka bat aldentzen dira baina gure balioek Europa hegoaldeko herrialdeetan egindako ikerketekin bat datoz [14, 16]. Hala ere, gure ikerketan arrisku altuko beste genotipoena izan da talde ugariena. Izan ere, egile batzuek esan dutenarekin bat eginez, pentsa genezake ehuneko honen barruan beste 12 genotipo gehitzen direla [15].

HR-HPVen presentzia adin tarte desberdinetan kontuan izanik lehen aztertutako hipotesia indartuta gelditzen da: emakume gazteei eragiten dien birusa dela. Hala ere, esan beharra dago emakume gazteetan HPV infekzio gehienak senda daitezkeela: urte batean infekzioen % 70 desagertzen da eta bi urteetan % 90 [17].

Gure ikerketan infekzio anitzeko emakume guztiak gazteak ziren. Beste ikerketa batean antzeman zenarekin bat dator eraitza hau: infekzio anitzen eragina adinarekin gutxitzen doa [15]. Bestalde, gaur egun nahiko argi dago infekzio anitzek umetoki-lepoko minbizia garatzeko arrisku handiagoa dakartela eta ondorioz minbizia garatzeko arrisku-faktorea dela [18].

Birusaren onkogeniari dagokionez, HPV 16 eta HPV 18ak ahalmen altuagoa dute sortutako infekzioak umetoki-lepoko epitelioan gradu altuko edo gradu baxuko lesioak sortzeko eta hori [7-9] gure ikerketaren eraitzekin bat dator. HPV 16, HPV 18 edo infekzio anitzek dituzten gutxi gorabehera emakumeen erdiak gradu altuko zein baxuko lesioen bat garatu dute. Aldiz, arrisku altuko beste genotipoekin kutsaturiko emakumeetan ehuneko hau askoz ere baxuagoa da, 5 emakumeetatik soilik batek garaitu baitu lesioen bat. Aurreko ikerketetan behatu ahal izan denez, infekzio anitzek lesioekin harreman estua dute eta HPV16 eta HPV 18 genotipoak onkogenikoenetariakoak dira [9, 18].

## 5. ONDORIOAK

Ikusi ahal izan dugu gure inguruan birus honen nagusitasuna nahikoa altua dela eta gainera, bereziki, emakume gazteei eragiten dien birusa dela. Gure ikerketa honen arabera, 10 emakumetatik batek giza papiloma-

birusaren arrisku altuko genotiporen bat izango du, hau da, umetoki-lepoko minbizia garatzeko probabilitate altua izango du. Beraz, ezinbestekoa da arrisku altuko genotipoen (HR-HPV) DNA detektatzen duten frogak erabiltzea, froga horiek banaka identifikatzen baitituzte 16 eta 18 genotipoak. Horrela kutsatutako paziente horien segimendua egin daiteke. Kontuan izan behar da %25etik gorakoa dela 12 urteren buruan HPV 16 eramaileek umetoki-lepoko epitelioan gradu altuko lesioak pairatzeko arriskua. Era berean, HPV 18 eramaileen kasuan %19tik gorakoa da arrisku hori. Ondorioz, uste dugu umetoki-lepoko minbizia ekiditeko izugarri garrantzitsua dela pazienteen segimendua.

## **6. ETORKIZUNEKO ERRONKAK**

Gaur egun giza papilomabirusaren aurkako bi txerto eskuragarri ditugu: txerto bibalente bat (16 eta 18 genotipoen aurkako immunitatea sortzen duena) eta txerto tetrabalente bat (arrisku baxuko 6 eta 11 genotipoen aurkako eta arrisku altuko 16 eta 18 genotipoen aurkako immunitatea sortzen duena) [19]. Giza papilomabirusaren kontrako txerto hori, minbizia ekiditen duen lehen txertoa, txertaketa-egutegiaren barruan dago (gure komunitatean soilik emakumeentzat) eta beraz, etorkizunean 16 eta 18 genotipoen detekzioa murriztea espero da. Horren eraginez, arrisku altuko beste genotipo batzuen nagusitasuna handitzea espero da. HPV 16 eta 18 genotipo ohikoenak direnez, txertoaren eraginez haiek murriztean, gutxietsitako arrisku altua duten beste genotipo batzuen nagusitasunaren igoera gertatzea espero da. Hori dela eta, gaur egun populazioan portzentaje txikiagoan agertzen diren arrisku altuko genotipoen banaketa ezagutzea izugarri garrantzitsua da. Gainera, oso lagungarria izango litzateke arrisku altuko beste genotipo horiek patologiarekin duten harremana ezagutzea.

Bestalde gaur egun, gori-gorian dago gizonezkoei ere txertoa jartzeko aukeraren inguruko eztabaida [20]. Izan ere, gizonezkoen genitalean minbizia sortzeko ahalmena ere badu birus honek, minbizi mota horien kasu kopurua askoz ere baxuagoa bada ere. Gainera, sexu bidez transmitituriko gaixotasuna denez, gizonezkoak txertatuz beraien sexu-bikoteak ere babes-tuko lirateke.

Azkenik esan beharra dago, baheketa-programak guztiz garrantzitsuak direla birus honek sortutako gaixotasunaren kontrolerako. Hala ere, etorkizunerako hainbat erronka daude: 1) Gehiago jakin behar dugu birusaren infekzioari buruz eta sortutako immunitate-erantzunari buruz [21]; izan ere, zergatik garatzen dute minbizia HPV positiboak diren emakume batzuek eta beste batzuek ez? Zergatik sendatzen dira infekzioak emakume batzuetan eta beste batzuetan ez?. 2) Zehaztu beharrekoa da zein den txer-



toa jaso behar duen populazioa; Emakumeak soilik ala gizonak eta emakumeak? Edo gizonak ere?. 3) Arrisku altuko genotipo gehiagorentzako babesgarriak diren txerto berri eta merkeagoak sortu behar dira. 4) Kutsaturiko emakumeetan minbizia garatzeko biomarkatzaile-pronostikoak aurkitu behar dira; oraingoz E6/E7 onkogeneen RNA mezulariaren azterketa da etorkizun handienekoa.

## 7. ESKER ONAK

Eskerrak eman nahi dizkiogu Eusko Jaurlaritzako Industria Sailari, lan hau partzialki finantziatzeagatik (S-PC11BF002 egitasmoak-SAIOTEK).

Era berean, Nerea Fontecharen ikerlari-kontratua Euskal Herriko Unibertsitateak finantziatu du (PIC 73/14).

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] VORSTERS, A.; MICALESSI, I.; BILCKE, J.; IEVEN, M.; BOGERS, J. eta VAN DAMME, P. 2012. «Detection of human papillomavirus DNA in urine. A review of the literature». *European Journal of Clinical Microbiology*, **31**, 627-640.
- [2] MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S. eta PFALLER, M.A. 2009. *Microbiología médica*. Elsevier.
- [3] STOLER, M.H. 2000. «Human papilomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis». *The International Journal of Gynecological Pathology*, **19**, 16-28.
- [4] ZUR HAUSEN, H. 2000. «Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis». *Journal of the National Cancer Institute*, **92**, 690-698.
- [5] MUÑOZ, N.; BOSCH, F.X.; DE SANJOSÉ, S.; HERRERO, R.; CASTELL-SAGUÉ, X.; SHAH, K.V.; SNIJDERS, P.J. eta MEIJER, C.J. 2003. «Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer». *The New England Journal of Medicine*, **348**, 518-27.
- [6] WHO-Cancer. [www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers](http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers) (2014ko urriaren 24a).
- [7] MUÑOZ, N.; CASTELLSAGUE, X.; BERRINGTON DE GONZÁLEZ, A. eta GISSMAN, L. 2006. «HPV in the etiology of human cancer». *Vaccine*, **24** (Suppl 3:S3), 1-10.
- [8] SJOEBORG, K.D.; TROPÉ, A.; LIE, A.K.; JONASSEN, C.M.; STEINBAKK, M.; HANSEN, M.; JACOBSEN, M.B.; CUSCHIERI, K. eta ES-KILD, A. 2010. «HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia». *Gynecologic Oncology*, **118**(1), 29-34.

- [9] MATEOS, M.L.; CHACÓN DE ANTONIO, J.; RODRÍGUEZ-DOMÍNGUEZ, M.; SANZ, I. eta RUBIO, M.D. 2011. «Evaluation of a prototype real-time PCR assay for the separate detection of human papilloma virus genotypes 16 and 18 and other high risk human papillomavirus in cervical cancer screening». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **29**(6), 411-414.
- [10] CORTÉS, J.; GARRIDO, R.; MIRANDA, P.; XERCAVINS, J. eta VIDART, J.A. 2011. «Recomendaciones para el diagnóstico precoz y el cribado del cáncer de cuello de útero». *SEGO-Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*.
- [11] «Vacunas Profilácticas frente al Virus del Papiloma Humano». Documento de Consenso de las Sociedades Científicas Españolas 2008.
- [12] MAYRAND, M.H.; DUARTE-FRANCO, E.; RODRIGUES, I.; WALTER, S.D.; HANLEY, J.; FERENCZY, A.; RATNAM, S.; COUILLÉE, F. eta FRANCO, E.L. 2007. «Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer». *The New England Journal of Medicine*, **357**, 1579-88.
- [13] WRIGHT, T.C. jr; MASSAD, L.S.; DUNTON, C.J.; SPITZER, M.; WILKINSON, E.J. eta SOLOMON, D. 2007. «Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests». *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **197**, 346-55.
- [14] DE SANJOSÉ, S.; DIAZ, M.; CASTELLSAGUÉ, X.; CLIFFORD, G.; BRUNI, L.; MUÑOZ, N. eta BOSCH, F.X. 2007. «Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis». *The Lancet Infectious Diseases*, **7**, 453-9.
- [15] DELGADO, D.; MARÍN, J.M.; DE DIEGO, J.; GUERRA, S.; GONZÁLEZ, B.; BARRIOS, J.L. eta CANUT, A. 2012. «Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in women with abnormal cervical cytology in the Basque Country, Spain». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **30**(5), 230-235.
- [16] DE SANJOSE, S.; QUINT, W.G.; ALEMANY, L.; GERAETS, D.T.; KLAUSTERMEIER, J.E.; LLOVERAS, B.; TOUS, S.; FELIX, A.; BRAVO, L.E.; SHIN, H.R.; VALLEJOS, C.S.; DE RUIZ, P.A.; LIMA, M.A.; GUIMERA, N.; CLAVERO, O.; ALEJO, M.; LLOMBART-BOSCH, A.; CHENG-YANG, C.; TATTI, S.A.; KASAMATSU, E.; ILJAZOVIC, E.; ODIDA, M.; PRADO, R.; SEOUD, M.; GRCE, M.; USUBUTUN, A.; JAIN, A.; SUAREZ, G.A.; LOMBARDI, L.E.; BANJO, A.; MENÉNDEZ, C.; DOMINGO, E.J.; VELASCO, J.; NESSA, A.; CHICHAREON, S.C.; QIAO, Y.L.; LERMA, E.; GARLAND, S.M.; SASAGAWA, T.; FERRERA, A.; HAMMOUDA, D.; MARIANI, L.; PELAYO, A.; STEINER, I.; OLIVA, E.; MEIJER, C.J.; AL-JASSAR, W.F.; CRUZ, E.; WRIGHT, T.C.; PURAS, A.; LLAVE, C.L.; TZARDI, M.; AGORASTOS, T.; GARCIA-BARRIOLA, V.; CLAVEL, C.; ORDÍ, J.; ANDÚJAR, M.; CASTELLSAGUÉ, X.;

- SÁNCHEZ, G.I.; NOWAKOWSKI, A.M.; BORNSTEIN, J.; MUÑOZ, N. eta BOSCH, F.X. 2010. «Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study». *The Lancet Oncology*, **11**, 1048-56.
- [17] «National Vital Statistics Reports». Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Health Statistics; 2009; 58:15.
- [18] ARROYO, S.L.; BASARAS, M.; ARRESE, E.; HERNÁEZ, S.; ANDÍA, D.; ESTEBAN, V.; GARCIA-ETXEBARRIA, K.; JUGO, BM. eta CISTERNA, R. 2012. «Human Papillomavirus (HPV) genotype 18 variants in patients with clinical manifestations of HPV related infections in Bilbao, Spain». *Virology Journal*, **9**, 258.
- [19] KIM, K.S.; PARK, S.A.; KO, K.N.; YI, S. eta CHO, Y.J. 2014. «Current status of human papillomavirus vaccines». *Clinical and Experimental Vaccine Research*, **3**(2), 168-75.
- [20] STANLEY, M. 2014. «HPV vaccination in boys and men». *Human vaccines and immunotherapeutics*, **10**(7).
- [21] VARGAS-PARADA, L. 2012. «Pathology: Three questions». *Nature*, **488**(7413), S14-5.