



**Universidad Popular Autónoma del Estado de  
Puebla**

**Tesis para obtener en grado de  
Especialista en Patología Clínica**

**Prevalencia de genotipos de Virus de Papiloma Humano en la región centro de  
México**

**Prevalence of Human Papillomavirus genotypes in the central region of Mexico**

Laboratorios Ruiz, SYNLAB México

**Maritza Espinosa Arreola**

Médico Cirujano

Director de tesis (Metodológico)

**Briceida López Martínez**

Especialista en Patología Clínica

Directora de Enseñanza, Laboratorios Ruiz, SYNLAB México

Director de tesis (Experto)

**Solón Javier Garcés-Eisele**

Doctorado en Ciencias (Biología Molecular/Virología)

Laboratorios Ruiz, SYNLAB México

Puebla, Pue., México

Febrero, 2023



**UPAEP – Secretaría General**

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyła**

**Tesis Digitales Restricciones de uso:**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE GENERAL

<b>1. MARCO TEORICO.....</b>	<b>5</b>
1.1. <i>Virus de Papiloma Humano .....</i>	<i>5</i>
1.2. <i>Oncogenicidad del VPH de alto riesgo .....</i>	<i>6</i>
1.3. <i>Genotipos de VPH .....</i>	<i>7</i>
1.4. <i>VPH y Cáncer.....</i>	<i>8</i>
1.5. <i>Tipos de cáncer .....</i>	<i>15</i>
1.6. <i>Infeción por Múltiples VPH.....</i>	<i>17</i>
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>20</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>21</b>
<b>4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>22</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
5.1. <i>General .....</i>	<i>22</i>
5.2. <i>Específicos.....</i>	<i>22</i>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>10. REFERENCIAS .....</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Actualmente no existe un consenso sobre los genotipos de Virus de Papiloma Humano en nuestra población; su prevalencia puede llegar a variar dependiendo de diversos factores.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de genotipos de VPH en la región centro de México.

**Material y métodos:** Se recabaron datos de pacientes sometidos a la prueba de detección y tipificación de VPH de Enero de 2016 a Junio del 2022. Se determinaron los principales genotipos detectados y se distribuyeron por grupos etarios y sexo. Se realizó la estadística descriptiva de los datos.

**Resultados:** Se obtuvieron 16565 pacientes, de los cuales el 59% fueron mujeres y el 41% hombres; del total de pacientes, se identificaron como detectados al 40%, de los cuales el 66% fueron mujeres y el 34% fueron hombres. Los genotipos aislados con mayor frecuencia fueron el VPH 6, 16, 51, 53, 58 y 66, con porcentajes de frecuencia del 18.83%, 7.46%, 7.02%, 10.18%, 7.89% y 6.76% respectivamente.

**Conclusiones:** La prevalencia de VPH parece presentar ligeros cambios respecto a lo reportado en la literatura actual, sin embargo, es importante tener en cuenta las características de cada población que pueden influir en los resultados.

**PALABRAS CLAVE:** Virus de Papiloma Humano, Prevalencia, Genotipo, Cáncer cervicouterino, VPH de alto riesgo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Currently there is no consensus on the genotypes of Human Papilloma Virus in our population; its prevalence can vary depending on various factors.

**Objectives:** To determine the prevalence of VPH genotypes in the central region of Mexico.

**Material and methods:** Data were collected from patients undergoing the VPH detection and typing test from January 2016 to June 2022. The main genotypes detected were determined and distributed by age groups and sex. Descriptive statistics of the data were performed.

**Results:** 16,565 patients were obtained, of which 59% were women and 41% men; Of the total number of patients, 40% were identified as detected, of which 66% were women and 34% were men. The most frequently isolated genotypes were VPH 6, 16, 51, 53, 58, and 66, with frequency percentages of 18.83%, 7.46%, 7.02%, 10.18%, 7.89%, and 6.76%, respectively.

**Conclusions:** The prevalence of VPH seems to present slight changes compared to what is reported in the current literature, however, it is important to consider the characteristics of each population that can influence the results.

**KEY WORDS:** Human Papilloma Virus, Prevalence, Genotype, Cervical Cancer, High-Risk VPH.

## **1. MARCO TEORICO**

### **1.1. Virus de Papiloma Humano**

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es un pequeño virus circular de ADN de doble cadena que pertenece a la familia Papillomaviridae (1,2). Los papilomavirus que se conocen hasta el momento se han agrupado en 16 géneros, y los VPH se agrupan en 5 de estos géneros. Los dos géneros de VPH más importantes para la aparición de Càncer Cervicouterino (CACU) son los papilomavirus Alpha, la mayoría de los cuales infectan área genital, y los papilomavirus Beta (3).

Los VPH son altamente específicos de especie e infectan el epitelio cutáneo o mucocutáneo. Actualmente se han identificado más de 200 genotipos y alrededor de 40 que afectan la región anogenital (2,4,5). Su capacidad transformante se explica principalmente por la actividad de sus oncoproteínas E6 y E7, las cuales, intervienen en el control de procesos biológicos como la apoptosis, proliferación celular, estabilidad cromosómica, transcripción de genes, diferenciación celular y la respuesta inmunológica, entre otros (3).

Su forma de transmisión puede ser por vía sexual y no sexual; y se ha observado que gran parte de las infecciones por este virus llegan a ser transitorias, eliminandolas del organismo en un periodo de 1 a 2 años y solo un pequeño número se hacen persistentes y son las causantes de la aparición de lesiones premalignas, como Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 y grado 2 (NIC1 y NIC2), y malignas como NIC3 y càncer invasor (5). Diversos estudios indican que la prevalencia en adultos aumenta de acuerdo a distintos factores, principalmente, por el número de parejas sexuales, la infección por VIH y el consumo de tabaco, entre otros (6).

Se ha identificado una relación entre la presencia de genotipos de bajo riesgo, como son VPH 6 y VPH 11, con el desarrollo de verrugas y lesiones premalignas. Por otro lado, los genotipos de alto riesgo, como VPH 16 y VPH 18, se han establecido como agente causal para el desarrollo de diferentes tipos de tumores malignos, principalmente càncer cervicouterino (CACU), sin embargo, tambien se han relacionado con otros tumores malignos localizados en región perianal, cabeza y cuello (7).

La prevalencia de infección por VPH se encuentra principalmente ubicada en la población femenina entre los 15 a 24 años de edad (5). En México y América Latina, desde 2006, el CACU es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer (8).

Se ha estudiado que la sola presencia de la infección viral no es suficiente para que ocurra la transformación maligna, es necesaria la coexistencia del VPH de alto riesgo junto con otros factores que contribuyan al desarrollo de cáncer (5,9).

## **1.2. Oncogenicidad del VPH de alto riesgo**

La oncogenicidad del VPH depende de distintas proteínas involucradas en promover la transformación e inmortalización celular. Específicamente para VPH 16, la oncogenicidad se debe a las oncoproteínas E6 y E7, que promueven aumento en la proliferación celular; invasión y migración; además de apoyar la evasión inmune.

La oncoproteína E6 induce la degradación de p53 y previene la detención del crecimiento celular y apoptosis. E7 se une a las proteínas p107 y p130 del retinoblastoma y provoca la inmortalización y la desregulación de la proliferación y diferenciación celular. Por lo tanto, estas oncoproteínas actúan juntas para promover la carcinogénesis (10).

Las variantes del VPH 16 se han clasificado en cuatro linajes: A (europeo-asiático, EAS), B (africano 1, AF1), C (africano 2, AF2) y D (norteamericano/asiático-americano, NA/AA). Además, se han descrito nueve sublinajes: A1, A2, A3 (europeo, E), A4 (asiático, As), B1 (Afr1a), B2 (Afr1b), D1 (norteamericano, NA), D2 (asiático-americano, AA1) y D3 (asiático-estadounidense, AA2). La mayoría de las infecciones en todo el mundo con causadas por los sublinajes A1, A2 y A3. Sin embargo, el sublinaje D2 está estrechamente asociado con el riesgo de CACU (10).

En México se han caracterizado varias variantes E6 del VPH 16. En la Ciudad de México se reportaron las variantes E-G131 (A1) E-G350, E-C188, E-A176 (A2), NA1 (D1), AA-a y AA-c (D2) y entre ellas la AA las variantes son más oncogénicas que las variantes E. En otros estudios, solo se informó la variante E-G350 (A2). En el sureste de México, se informaron E-Prototype (A1), E-G350 (A2), Af2 (C) y AA (D2) en muestras de mujeres con CC. Además, en el sur de México, previamente se detectaron 27 variantes E6 del VPH 16

y entre ellas las más frecuentes y más asociadas al desarrollo de CC fueron E-G350, E-C188/G350, E-176/G350 (A2), y AA-a y AA-c (D2) (10).

### **1.3. Genotipos de VPH**

En todo el mundo, los tipos de virus del papiloma humano más comunes en el cáncer de cuello uterino fueron los tipos 16 (57 %), 18 (16 %), 58 (5 %), 33 (5 %), 45 (5 %), 31 (4 %), 52 (3%) y 35 (2%) (11).

Dentro de la comunidad de investigación de VPH, los aislamientos del mismo tipo se denominan variantes o subtipos cuando las secuencias de nucleótidos del ORF de L1 difieren en menos del 10 %. El criterio para los tipos de VPH ha demostrado ser extremadamente estable y útil para investigadores básicos, médicos, epidemiólogos e inmunólogos (2).

Aproximadamente 60 de estos se detectan predominantemente en el epitelio de la mucosa y pertenecen al género Alphapapillomavirus (alpha-PV). Las infecciones humanas por alfa-PV están implicadas en el desarrollo de enfermedades tanto benignas como malignas, por ejemplo, condilomas acuminados/papilomatosis respiratoria y cánceres cervical/anal/de cabeza y cuello, respectivamente (2). Los genotipos de VPH que infectan con mayor frecuencia las mucosas pertenecen al grupo de los alfa-papilomavirus y la mayoría de los genotipos de alto riesgo implicados en el desarrollo de cáncer se encuentran en el grupo alfa-7 (18, 39, 45, 59), alfa-9 (16, 31, 32, 33, 35, 52, 58) y alfa-5 (12).

El VPH 18 es el segundo tipo de VPH más común asociado con el cáncer de cuello uterino, pero es mucho menos frecuente que el VPH16 en el estudio limitante de la población de este interesante VPH oncogénico. De hecho, hay una falta de evidencia convincente del papel de las variantes de VPH18 en diferentes etapas de la patogénesis (2).

#### 1.4. VPH y Cáncer

El cáncer de cuello uterino es la neoplasia maligna ginecológica más frecuente y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres de todo el mundo (Jemal et al., 2011). La mayoría de los tipos oncogénicos o de alto riesgo (AR) asociados con el cáncer de cuello uterino invasivo se agrupan en un clado de los VPH alfa que contiene especies los alfa-5, alfa-6, alfa-7 y alfa-9 y representan el 90% de todos los cánceres de cuello uterino en todo el mundo (2).

Una infección persistente con VPH AR es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la mayoría de los CC (>85%). Además, otros cánceres anogenitales, como el anal, de vulva, vagina, pene y una proporción de cánceres de orofaringe y de boca, también son causados por el VPH. Por lo tanto, los cánceres relacionados con el VPH afectan tanto a la población femenina como a la masculina (12).

En México, el CC ocupa el segundo lugar entre los cánceres en mujeres, donde se estimaron 9,439 casos nuevos y 4,335 muertes por esta neoplasia en 2020 (13).

La historia natural del VPH y el posterior desarrollo del cáncer de cuello uterino sigue un conjunto de etapas desde la exposición sexual a un VPH oncogénico, la persistencia de la infección, el desarrollo de una lesión precancerosa y la progresión de la lesión precancerosa a la enfermedad invasiva. Cada etapa de una infección pernicioso por el virus del papiloma que conduce al cáncer puede verse influenciada por las variaciones del genoma viral y del huésped y por factores ambientales (2).

Dado que el resultado del cáncer de cuello uterino para cualquier exposición específica al VPH es extremadamente raro, la mayoría de los estudios han utilizado diseños de casos y controles para investigar la asociación de variantes específicas con precáncer y cáncer de cuello uterino. El diagnóstico histológico es el punto final de elección, aunque muchos estudios han utilizado resultados citológicos. El “biomarcador” histológico más sólido de precáncer son las lesiones de grado 3 de neoplasia intraepitelial cervical (CIN3); sin embargo, los estudios también utilizan CIN2 para mejorar el poder formando una clase de alto grado. Por lo tanto, si solo consideramos los tipos de VPH oncogénicos, la contribución de las variantes virales al desarrollo del cáncer podría estar relacionada con 1) la adquisición de la infección dada la exposición (diferencias en la infectividad), 2) la

persistencia a largo plazo (p. ej., mayor de 1 o 2 años y podría reflejar diferencias virales en el aclaramiento inmunológico u otras propiedades), 3) desarrollo de precáncer generalmente dado por persistencia (diferencias en la desregulación viral o diferenciación celular y/o acumulación de cambios celulares somáticos en las células premalignas o del estroma) y, por último, 4) invasión de células que contienen VPH. Se supone que la mayoría de los cánceres de cuello uterino invasivos pasan por todas las etapas, sin

embargo, existen diferencias significativas entre el carcinoma de células escamosas más común y el adenocarcinoma de cuello uterino más raro (2).

Existe una fuerte evidencia de que las variantes de VPH16 NE tienen riesgos elevados de cáncer, aunque gran parte del efecto está relacionado con el mayor riesgo de cáncer (2). También hay múltiples estudios que indican que el linaje VPH16 AA (D) en comparación con el linaje E (A) está desproporcionadamente asociado (aumento de 4 a 35 veces) con el adenocarcinoma (AdCa) frente al carcinoma de células escamosas (SCC) (2).

Este hallazgo fue el resultado de los hallazgos seminales originales de Harald zur Hausen y su grupo, que el virus del papiloma humano 16 se puede detectar en el tejido del cáncer de cuello uterino, y fue seguido por un enorme esfuerzo mundial que involucró a epidemiólogos, biólogos moleculares, vacunólogos y médicos que culminó en el desarrollo de vacunas profilácticas eficaces para el virus del papiloma humano, que tienen los medios para prevenir el 70-80% del cáncer de cuello uterino. zur Hausen fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2008, en reconocimiento a su descubrimiento (11).

La prevalencia del virus del papiloma humano en los países desarrollados alcanza su punto máximo en mujeres jóvenes y disminuye después de los 35 años. En algunas regiones, por ejemplo, algunos países de América Latina, un pequeño segundo pico en la prevalencia del virus del papiloma humano ocurre en mujeres de mediana edad mayores de 55 años. La prevalencia del virus del papiloma humano fue alta y muy similar en todas las edades en varios países de bajos y medianos ingresos (India, China y algunos países africanos. El

pico de prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres jóvenes se debe en parte a cambios en el comportamiento sexual en algunos países (11).

Más del 90 % de las nuevas infecciones por el virus del papiloma humano a cualquier edad remiten en 6 a 18 meses<sup>13</sup> y una infección más persistente es un requisito previo para la progresión a neoplasia intraepitelial cervical (CIN). CIN1 es un signo histopatológico insensible de la infección por el virus del papiloma humano, CIN2 incluye un grupo heterogéneo de lesiones que tienen diferente potencial para progresar a cáncer, y CIN3

representa las lesiones clínicamente más relevantes y es el mejor criterio de valoración indirecto para el cáncer de cuello uterino en la detección y ensayos de vacunación.

Por lo tanto, la genotipificación podría mejorar la estratificación del riesgo de las mujeres con el virus del papiloma humano en los programas de detección cervical (11).

Las infecciones por el virus del papiloma humano detectadas en mujeres mayores de 30 años persisten durante más tiempo que las de mujeres más jóvenes porque es más probable que sean infecciones persistentes de larga duración.

Los únicos factores de riesgo claros para la persistencia y progresión del virus del papiloma humano son la inmunodeficiencia (p. ej., mujeres con VIH y receptores de trasplantes)<sup>17</sup> y el tipo de virus del papiloma humano, aunque existen factores sexuales y reproductivos, uso reciente de anticonceptivos orales,<sup>18</sup> tabaquismo, <sup>19</sup> y la infección por *Chlamydia trachomatis* también han sido implicadas (11).

El cáncer de cuello uterino es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo (14). En México es la segunda forma de cáncer más frecuente, con una tasa de mortalidad estandarizada entre 2006 y 2010 de 9.2 muertes por cada 100,000 mujeres, por lo que representa la segunda causa de muerte en las mujeres mexicanas (14).

Además, Shen-Gunther et al. encontraron mediante secuenciación profunda una frecuencia similar de múltiples infecciones por VPH (60%) y, al evaluar la diversidad de especies, demostraron una pérdida de diversidad de genotipos de VPH y una dominancia de un solo genotipo en lesiones de alto grado. En consecuencia, cuando la gravedad de la lesión progresa, la dominancia de un genotipo es mayor, lo que concuerda con nuestros hallazgos

de que solo en el 22,5% de nuestras pacientes con cáncer de cuello uterino estudiadas se encontraron más de dos genotipos (14).

Se considera que los genotipos 16 y 18 del VPH causan aproximadamente el 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino en todo el mundo, seguidos en orden de frecuencia por los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58. Varios autores en México han reportado que el genotipo más prevalente es el VPH 16, seguido del 18, 33 y otros, de acuerdo con reportes a nivel mundial; sin embargo, algunos otros genotipos considerados inusuales se han encontrado recientemente como los más prevalentes, junto con diferentes prevalencias de genotipos de VPH en todo el país. En nuestro estudio, que comprendió pacientes del centro de México, encontramos una prevalencia inusualmente alta de VPH 51 en todos los grados de lesión (31.2 % de lesiones de bajo grado, 47.1 % de lesiones de alto grado y 49.5 % de casos de cáncer de cuello uterino) y también entre las muestras de citología normal (4.20%, solo superado por el VPH 16) (14).

Esta prevalencia atípica del VPH 51 también ha sido evaluada por otros estudios en una tendencia emergente. Ese es el caso de Jácome-Galarza et al., quienes reportan en un estudio de 159 288 mujeres que el genotipo 59 es el más frecuente (39,28%), seguido del 51 (25,0%) y el 45 (7,14%). Asimismo, Gallegos-Bolaños et al. encontraron en 1.163 mujeres y 166 hombres que la infección más común fue causada por VPH 51 (42%), luego 52 (38%) y 16 (37%), resultados similares a nuestros. De manera similar, Gultekin et al., en un estudio que incluyó a un millón de mujeres turcas, informaron que el genotipo de VPH más frecuente detectado fue el 16, seguido del 51 y el 31. Argyri et al. reportan el VPH 16 como el más frecuente, luego el 58 y el 51, y Kulhan et al. encontrado en 11.624 mujeres turcas VPH 16 al 11,25 %, VPH 31 al 7,83 % y VPH 51 al 6,06 %, lo que significa que en todos estos casos la prevalencia del VPH 51 es al menos más elevada que la del VPH 18, comúnmente notificada como el segundo genotipo más frecuente a nivel mundial (14).

Brancaccio et al. refieren que la detección de genotipos de VPH puede variar mucho dependiendo principalmente de la metodología utilizada y la cantidad biológica de la muestra, lo que puede explicar la diferente prevalencia encontrada por nosotros, debido a que cada uno de los estudios mencionados anteriormente ha utilizado una técnica diferente para la detección del genoma del VPH. Por lo tanto, dado que la infección por VPH es

específica de la población, los hallazgos entre las poblaciones occidentales no pueden extrapolarse a otras, como los asiáticos y probablemente los amerindios (14).

La coinfección por VPH es frecuente tanto en hombres como en mujeres, pero su importancia clínica aún es incierta. Algunos autores consideran que la coinfección aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix y se traduce en una supervivencia cáncer específica significativamente menor y una mayor tendencia a desarrollar enfermedad metastásica (14).

El cáncer de cérvix ocurre en dos formas predominantes: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico más comúnmente encontrado en las mujeres es el carcinoma escamoso (80% de los casos) y está más frecuentemente asociado al VPH 16.

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también es el más frecuente, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores (4). Los estudios de citología, que incluyen a la prueba Pap convencional, se utilizan para detectar lesiones precancerosas, pero no es suficiente para detectar infecciones por VPH. Es claro que, el adenocarcinoma es más difícil de detectar por Pap que el carcinoma escamoso (3).

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos detectables contra VPH, los cuales probablemente no son protectores (15). Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune.

La historia natural del cáncer cérvico uterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cérvix presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor (3).

Se han identificado más de 80 tipos de VPH y alrededor de 40 pueden infectar el tracto genital (15). El VPH-16 es el tipo más frecuente que se encuentra en el cáncer de cuello uterino (50 %) y en las lesiones premalignas del cuello uterino, así como en el 80 % de los cánceres de orofaringe. La alta prevalencia del VPH-16 en cáncer en relación con otros

VPH oncogénicos puede deberse a una mayor oncogenicidad, en parte explicada por los efectos diferenciales que ejercen los oncogenes del VPH-16 sobre las dianas celulares. Después del VPH-16, el segundo tipo de VPH más cancerígeno es el VPH-18, que se encuentra en aproximadamente el 12 % de los carcinomas de células escamosas y en el 37 % de los adenocarcinomas de cuello uterino en todo el mundo (12).

Se dispone de poca información sobre la distribución de las variantes del VPH-18 en México y su asociación con el riesgo de desarrollar CC (12).

Vale la pena mencionar que las variantes intratipo de los tipos 31, 35, 62 y 58 del VPH también se han caracterizado a partir de muestras de cuello uterino de mujeres mexicanas de diferentes estados de México. Adicionalmente, se han analizado variaciones en el VPH-51 en pacientes mexicanas VIH positivas, siendo este tipo viral altamente prevalente en este grupo. Aunque todavía no se han encontrado asociaciones significativas con la gravedad de las lesiones, estos estudios sientan precedentes para seguir analizando las variaciones intratipo de los distintos tipos de VPH en relación con su distribución y patogenicidad (12).

Algunos autores han sugerido que las diferencias geográficas en la distribución del VPH pueden tener un impacto en la efectividad de la vacuna contra el VPH en diferentes poblaciones (16).

Durante los últimos años, se ha observado una incidencia creciente de cánceres relacionados con el VPH en adultos menores de 60 años (17).

Estas diferencias estarían dadas por la edad y conductas sexuales de los individuos analizados, sitio de muestreo, sensibilidad de los sistemas de detección y existencia de áreas endémicas para tipos específicos de VPH (1).

Con respecto a los tipos de VPH detectados, la prevalencia para virus de AR (33%) es mayor que para tipos de BR (8%) (1).

El VPH 16 es el genotipo más frecuente, seguido por los tipos 6, 11 y 18 en hombres (1).

En los EE.UU, Europa, África Subsahariana, América Latina y el Caribe, así como en la mayoría de las poblaciones mexicanas investigadas hasta ahora, se ha encontrado que el

VPH 16 es el más prevalente de los tipos de VPH de alto riesgo en neoplasias malignas oncogénicas y en pacientes asintomáticos (18).

La prevalencia de VPH-16 y/o VPH-18 entre las mujeres sin lesión intraepitelial (No-IL) es del 3,9% (19). Varios estudios sobre la prevalencia del VPH en algunas regiones de México muestran diferencias en prevalencia que van desde 37.6% al 79,2% (19).

Un estudio realizado en el centro de México, 79.2% de las muestras fueron positivas para al menos un genotipo de VPH, y VPH-51 fue el genotipo más prevalente, seguido de VPH-16 (14).

La prevalencia de infecciones por VPH difiere entre países e incluso puede variar entre regiones de un mismo país. Esta diferencia está influenciada en parte por la migración, el comportamiento sexual, tipo de lesión cervical en las mujeres muestreadas, y diagnóstico métodos, que tienen un papel importante (19). Según la clasificación epidemiológica basada en el riesgo de desarrollar cáncer, los tipos de VPH se agrupan como de “alto riesgo” (VPH-16, -18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), “probablemente de alto riesgo (pHR)” (VPH-26, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85 y 97), “bajo riesgo (LR)” (VPH-6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81 y 89) y “riesgo indeterminado” (VPH-2a, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 55, 57, 62, 71, 74, 77, 83, 84, 86, 87, 90 y 91) (19).

Existe evidencia suficiente de su carcinogenicidad (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) y han sido clasificados como “VPH de alto riesgo” o “VPH de alto riesgo oncogénico”. Los VPH 26, 53, 66, 68, 73, 82 se clasifican como tipos probables de alto riesgo. Los VPH 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89 se clasifican como “tipos de bajo riesgo” o “tipos no oncogénicos”. Para 25 tipos de VPH (VPH 2a, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 55, 57, 62, 67, 69, 71, 74, 77, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 91), el riesgo de CC es indeterminado [5]. El VPH 16 es el genotipo más frecuente encontrado en CC a nivel mundial [6], y se ha encontrado asociación entre sus variantes y CC (20).

El VPH 16 fue, con diferencia, el tipo más frecuente (40,3 %) en las HSIL VPH positivas. La frecuencia de VPH 16 en HSIL reportada a nivel mundial es similar a la encontrada en este estudio (45%), aunque las frecuencias de otros tipos encontradas no son las mismas (20).

La distribución mundial reportada por la International Agency for Research on Cancer VPH en 2005 mostró que en mujeres sin lesión intraepitelial, el VPH 16 es el tipo más frecuente, seguido por el VPH 42, 58, 31, 18, 56, 81, 35, 33, y 45. En México, la distribución del genotipo del VPH es heterogénea, predomina el VPH 16 en la zona central del país y el VPH 58 en el sureste; en este estudio se demostró que en el sur de México predominó el VPH 33, seguido del VPH 16 (20).

Infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (HR-VPH) es necesario para el desarrollo del carcinoma cervical (CC) [1] y el VPH 16 es la causa de más de la mitad de CC en todo el mundo (21).

El papel de los VPH31, -33, -45, -52 y -58 también representan un factor importante dentro de nuestra población. Los datos epidemiológicos actuales sobre los genotipos del VPH son relevantes para evaluar el impacto de la introducción de la vacuna y las futuras estrategias de prevención del cáncer (9).

El genotipo de VPH más frecuente encontrado en nuestro estudio fue VPH16 para ambas regiones. En Lázaro Cárdenas, Los siguientes tipos más comunes fueron VPH58 y VPH11, mientras que VPH18 llegó en cuarto lugar. Un estudio previo realizado en el sureste parte de México también mostró una alta prevalencia de VPH58, siendo incluso más prevalente que VPH18 (16).

El análisis de PCR en este estudio demostró la presencia de VPH de alto riesgo en el 25 % de los cancer de esofago de un pequeño grupo de pacientes mexicanos; El VPH-16 fue el genotipo viral más frecuente seguido del VPH-18 (22).

### **1.5. Tipos de cáncer**

La edad de la primera relación sexual, el número de compañeros sexuales, el tipo de VPH infectante y la persistencia viral, mostraron ser factores de riesgo significativos para la transformación maligna (5).

Respecto a la aparición de verruga genital, se reportan porcentajes de aparición en mujeres del 7.2%, contra el 4% reportado en hombres, con un pico de prevalencia de 10.4% en mujeres entre 25 y 34 años y de 6% en hombres entre 35 y 44 años.

El virus del papiloma humano es uno de los carcinógenos humanos más poderosos y ha sido implicado en cánceres en varios sitios (11).

El cáncer de cuello uterino (CC) es el cuarto cáncer más común en mujeres mayores de 15 años, con un estimado de 569 681 nuevos casos y 311 299 muertes en todo el mundo en 2018 (19). En los Estados Unidos, la tasa de incidencia del cáncer anal ha aumentado constantemente durante aproximadamente 4 décadas, con una estimación de la Sociedad Estadounidense del Cáncer de 9090 casos nuevos y 1430 muertes en 2021.8. La infección por VPH también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pene (7).

Aproximadamente el 90% de los cánceres anales están asociados con una infección persistente de VPH de alto riesgo, principalmente VPH-16, que se encuentra en alrededor del 76% de los casos (7).

Las tasas de incidencia de cáncer de orofaringe están aumentando en todo el mundo y están asociadas con la infección oral por VPH, especialmente el VPH 16 (23).

Al menos el 3 % del cáncer oral, el 12 % del cáncer faríngeo y el 30 %–60 % de los casos de carcinoma orofaríngeo son causados por una infección por VPH (24).

Las infecciones orales por VPH son el resultado del comportamiento sexual; sin embargo, la evidencia reciente sugiere una posible transmisión de boca a boca a través de la saliva. El VPH en la cavidad oral sigue siendo un tema importante en el campo del cáncer de cabeza y cuello. En la cavidad oral en diversos estudios se ha estimado hasta un 20% (23). Si bien, el virus está presente en muchas lesiones, una relación clara de causalidad se ha establecido solo en lesiones de la piel, papilomatosis laríngea y en carcinoma orofaríngeo. Su presencia en otras lesiones tumorales podría indicar una infección transitoria (6).

VPH de alto riesgo, pertenecientes al grupo carcinogénico IARC1, son la causa de prácticamente el 100% de los casos de cáncer de cuello uterino, y hay evidencia epidemiológica de que también son asociados con cáncer de vulva, vagina, pene y anal.

En todo el mundo, el VPH-16 y el VPH-18 contribuyen a más del 70 % de todos los casos de cáncer de cuello uterino. Tipos de VPH 31, 33, 35, 45, 52 y 58 causan aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de cuello uterino en todo el mundo. Los genotipos HR-VPH (grupo 1) en pacientes con CC fueron VPH-16, VPH-18 y VPH-45 (19).

Con respecto a los VPH de bajo riesgo, encontramos los VPH 6 y 11, que causan que casi el 90% de todas las verrugas genitales externas [22], sean el más prevalente en los cuatro subgrupos, como se ve en otras poblaciones (18).

En particular, en la región SC los VPH 6 y 11 de bajo riesgo fueron más prevalente (aproximadamente 35 % combinado) en comparación con el VPH de alto riesgo 16 y 18 (27 % combinado) (18).

Dentro de las lesiones como consecuencia de VPH- BR predominan los condilomas acuminados; hay casos descritos de malignización y de coexistencia con lesiones epiteliales de alto grado, CEC, CVE y, especialmente, CCM, sin que haya infección por VPH-AR. Los mecanismos oncogénicos del VPH- BR son inciertos y podrían relacionarse a factores idiosincráticos, genéticos, de exposición ambiental y de mecanismos de inflamación crónica<sup>12</sup>, difiriendo de la vía de inhibición de supresores de tumor por las proteínas E6 y E7 (25).

### **1.6. Infección por Múltiples VPH**

Al igual que en estudios previos, la infección por múltiples tipos de VPH en nuestro estudio no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que la infección por un solo tipo de VPH (15). Infecciones con genotipos HR-VPH (grupo 1: VPH-16, VPH-18, VPH-39, VPH-52, VPH-53, VPH-66 y VPH69) y otros genotipos de VPH tenían riesgos significativamente más altos de desarrollar LSIL, HSIL y CC (26,27).

Identificar los factores que contribuyen al desarrollo es importante porque la mayoría de las mujeres que obtienen un resultado positivo en la prueba del VPH no desarrollan la enfermedad (28). Se menciona que la discrepancia podría atribuirse a la diferente distribución de los subtipos de VPH en las regiones geográficas.

Las vacunas tetravalentes actuales otorgan una protección de 79% de nuevos casos de infección por VPH, con protección cruzada contra los genotipos 31, 33 y 45, lo que aumenta la protección hasta en 89% (29).

La vacunación profiláctica contra los VPH, es un potente instrumento en prevenir la adquisición de la infección por estos virus.

Sin embargo, no hay consenso en cuanto a la categorización de muchos tipos de VPH con baja prevalencia según arriesgar. Además, el número de supuestos de alto riesgo tipos varía de 13 a 19, y solo 11 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) son consistentemente clasificado como de alto riesgo.<sup>8-11</sup> Para estas razones, criterios claros para clasificar el VPH.

La distribución geográfica de los tipos de VPH es importante para conocer el impacto que tendrían las vacunas profilácticas y los cócteles de detección. De acuerdo con nuestros resultados, en el sur de México, la vacuna tetravalente (Gardasil) podría potencialmente prevenir el 78% de los casos de CC, dejando desprotegidos al 22%. El ensayo Hybrid Capture II (Digene) para la detección de 13 HR-VPH y 5 LR-VPH no detectaría los genotipos 67 y 69 que se encontraron en el 3,5% de los casos de CC (20).

La investigación del tipo de cáncer con el genotipo presentado representa una importante herramienta para determinar medidas preventivas de estos.

La prevalencia del VPH varía del 2% al 44% en todo el mundo y también se sabe que ocurren variaciones geográficas en la distribución de tipos de VPH (16).

Algunos autores han sugerido que la geografía, las diferencias en la distribución del VPH pueden tener un impacto en la eficacia de la vacuna contra el VPH en diferentes poblaciones (30).

La sola presencia de la infección viral no es suficiente para que ocurra la transformación maligna, para lo cual se hace necesario la coexistencia del VPH de alto riesgo con otros factores que contribuyan al desarrollo de este tipo de cáncer (5).

El VPH de bajo riesgo, 6 y 11, responsables de condiloma acuminado y papilomatosis respiratoria (17), se necesitan tipos en grupos de bajo y alto riesgo. Estos criterios deben basarse en estudios epidemiológicos moleculares que proporcionen estimaciones de riesgo y sobre la evidencia funcional del potencial oncogénico de los diversos tipos de VPH (15).

Por lo tanto, la baja prevalencia de múltiples Las infecciones por VPH en nuestro estudio pueden atribuirse a la noción que la mayoría de los matrimonios en esta región son

monógamos, y las viudas por lo general no se vuelven a casar; las prácticas culturales pueden diferir en los países en los que un alto porcentaje de mujeres tiene múltiples infecciones por VPH (19). Nuestro estudio tiene importantes limitaciones a tener en cuenta.

Es bien sabido que los cebadores utilizados desde 1997 hasta 2010 no amplifican todos los genotipos de VPH con la misma sensibilidad, y por lo tanto tales diferencias se observan en la frecuencia de infecciones múltiples (19).

Gardasil, desarrollada por Merck & Co., Inc. Una vacuna tetravalente que protege frente a los VPH 6, 11, 16 y 18.

Cervarix, desarrollada por GlaxoSmithKline. Vacuna bivalente, la cual protege frente a los VPH 16 y 18

El criterio para los tipos de VPH ha demostrado ser extremadamente estable y útil para investigadores básicos, médicos, epidemiólogos e inmunólogos (2).

## 2. JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo y la mayoría de las personas sexualmente activas de ambos sexos la adquirirán en algún momento de su vida.

La prevalencia del virus del papiloma humano en los países desarrollados alcanza su punto máximo en mujeres jóvenes y disminuye después de los 35 años. En algunas regiones, por ejemplo, algunos países de América Latina, un pequeño segundo pico en la prevalencia del virus del papiloma humano ocurre en mujeres de mediana edad mayores de 55 años.

Varias teorías existen respecto a los picos de prevalencia por grupos de edad, principalmente relacionados a cambios en el comportamiento sexual en algunos países. Sin embargo, a pesar de los constantes esfuerzos por determinar los genotipos más comunes en un mismo país, se observan constantes cambios en la prevalencia reportada de estos, lo que conlleva a un seguimiento más profundo de estos para poder determinar los genotipos de alto riesgo que podrían estar aquejando a nuestro país, y de esta forma, poder generar políticas de salud relacionadas a la prevención y posible vacunación enfocada en ellos.

Determinar la prevalencia de genotipos de VPH en la región centro de México por medio de la generación de datos epidemiológicos sobre los genotipos del VPH podrían ser relevantes para evaluar futuras estrategias de prevención del cáncer.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tipos de VPH 16 y VPH 18 representan aproximadamente el 70% de todos los cánceres de cuello uterino. Sin embargo, estas prevalencias parecen variar en diferentes poblaciones y regiones geográficas.

A través de los años ha resultado extremadamente complicado determinar las prevalencias de VPH en nuestro país, aparentemente relacionado a la complejidad de la interacción del virus con diferencias en la genética del huésped.

Más sensible que la citología, la detección primaria mediante la prueba del virus del papiloma humano podría permitir extender los intervalos de detección. Si estas estrategias de prevención pueden implementarse en los países en desarrollo, se podrían salvar muchas vidas.

Determinar cambios en las frecuencias de los distintos tipos de VPH en el presente estudio reforzaría los conceptos de variación en distribución geográfica de VPH y la presencia de determinadas condiciones locales y genéticas del huésped que afectarían el comportamiento biológico viral.

Aunado a esto, por medio de la detección de VPH y su genotipificación se pretende determinar ¿Cuál es la prevalencia de genotipos de Virus de Papiloma Humano en la región centro de México?

#### **4. HIPÓTESIS**

Por tratarse de un estudio de tipo transversal no requiere hipótesis

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1. General**

Determinar la prevalencia de genotipos de Virus de Papiloma Humano en un laboratorio de referencia del centro de México.

##### **5.2. Específicos**

- Diferenciar los genotipos de VPH prevalentes en la región centro de México
- Identificar los genotipos prevalentes por grupos de edad y sexo
- Contrastar los genotipos de VPH identificados en nuestro estudio con las estadísticas actualmente publicadas.
- Describir los genotipos de alto riesgo más prevalentes.
- Determinar el riesgo de ser detectado con algún genotipo de VPH de acuerdo a sexo y grupo etario.

#### **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

- **Tipo y diseño de investigación**

Se llevará a cabo un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Se describirán las características de la muestra, adquiriendo la información por medio de la observación directa y el registro de datos sin ejercer ninguna intervención. Indagaremos en información de resultados realizados en años anteriores en un solo momento, en un tiempo único (32).

- **Definición del universo de trabajo**

Población fuente: Pacientes que acuden a Laboratorios Ruiz

Población elegible: Pacientes que se realizan un estudio de Detección de VPH

- **Definición del grupo de observación (o experimental según las características del estudio) y del grupo control.**

Criterios de inclusión: Pacientes de todas las edades que se realizaron un

estudio de detección de VPH en el periodo previamente descrito.

Criterios de exclusión: No aplica

Criterios de eliminación: No aplica

- **Estrategia de muestreo**

Por conveniencia; es una técnica no probabilística donde se selecciona a la muestra dada la accesibilidad y la proximidad de los sujetos para realizar la investigación (32).

- **Definición de variables y escalas de medición**

Variable	Tipo de Variable	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable (dependencia)	Indicadores
VPH	Cualitativa Nominal	Determinada por medio de RT-PCR	Nominal	Independiente	Detectado No detectado
Edad	Cuantitativa Continua	Reportada en el expediente del paciente	Razón	Independiente	Años
Sexo	Cualitativa Nominal	Reportado en el expediente del paciente	Nominal	Independiente	Mujer Hombre
Genotipo	Cualitativa Nominal	Determinado por RT-PCR	Nominal	Dependiente	2 al 106

- **Métodos analíticos**

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal; se recabaron datos de pacientes sometidos a la prueba de detección y tipificación de VPH de Enero de 2016 a Junio del 2022 en Laboratorios Ruiz, Synlab, México.

En cada muestra de paciente, obtenidas a partir de cérvix, uretra, vagina, surco balano prepuccial, verrugas, etc., se realizó una extracción de ácidos nucleicos (ADN) mediante el uso de un kit de extracción de material genético viral.

El proceso de amplificación (PCR) se realizó mediante el uso de iniciadores específicos para VPH que identifican el gen L1. El análisis de la prueba se llevó a cabo por duplicado para asegurar la concordancia del resultado de la PCR y se validó mediante la evaluación de 3 controles de calidad: 1) Control positivo para VPH; 2) Control negativo que garantiza la no contaminación del análisis; 3) Control interno que garantiza una correcta extracción de material genético (ADN).

La detección del VPH se efectuó mediante un análisis de electroforesis en gel de poliacrilamida, donde mediante el uso de un marcador de peso molecular fue posible identificar el peso molecular del amplicón que se obtiene de la PCR para validar que la amplificación es específica a VPH. La tipificación del VPH se realizó mediante un análisis de restricción enzimática del producto de amplificación, de tal modo, con las enzimas de restricción fue posible identificar los diversos patrones de restricción específicos a cada genotipo de VPH.

Una vez obtenidos los datos, se distribuyeron por grupos etarios (menores de 1 año, de 1 a 10 años, 11 a 17 años, 18 a 35 años, 36 a 60 años y mayores de 60 años). Se categorizaron por sexo y finalmente se realizó la agrupación por genotipo de VPH detectado. Una vez obtenidos los resultados, se llevó a cabo la estadística descriptiva de los mismos.

- **Análisis estadístico**

Se llevará a cabo el análisis descriptivo de las frecuencias antes mencionadas, además de análisis estadísticos para la obtención de Razón de Momios (RM) por sexo y grupo etario en el programa Stata/MP 16.0.

## 7. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 16,565 pacientes, de los cuales el 59.2% (n = 9804) fueron mujeres y el 40.8% (n = 6761) fueron hombres; del total de pacientes, se identificaron como detectados al 40.5% (n = 6711), de los cuales el 66.0% (n = 4431) fueron mujeres y el 34.0% (n = 2280) fueron hombres. El restante 59.5% de la población estudiada presentaron un resultado no detectado (Cuadro I).

**Cuadro I. Prevalencia de Virus de Papiloma Humano por grupo etario y sexo**

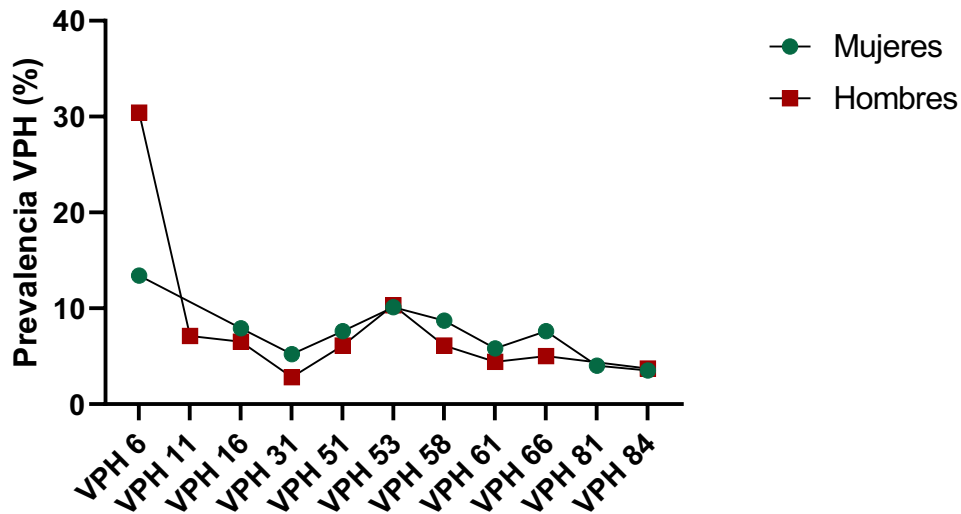
	Total (n)		<1 (n)		1-10 (n)		11-17 (n)		18-35 (n)		36 a 60 (n)		>60 (n)	
	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H
	16565		206		38		117		9199		6524		481	
<b>VPH-negativo</b>	9802	6761	102	104	17	21	78	39	5502	3697	3912	2612	193	288
<b>VPH-positivo</b>	5371	4481	56	63	8	9	41	24	2735	2380	2413	1816	120	189
<b>VPH-positivo</b>	4431	2280	46	41	9	12	37	15	2767	1317	1499	796	73	99
<b>VPH-positivo</b>	2445	789	14	14	1	0	20	3	1627	488	743	251	40	33
VPH-Alto Riesgo	1093	434	15	7	1	0	10	2	683	239	368	156	16	30
VPH-Probable Alto Riesgo	1854	1369	25	28	5	10	14	10	1162	793	623	480	25	48
VPH-Bajo Riesgo	664	239	3	4	1	1	6	2	323	96	201	83	11	11
VPH-Riesgo														
Indeterminado														
<b>VPH con mayor frecuencia</b>	811	862	12	18	2	8	7	6	548	535	233	271	9	24
VPH 6	478	185	1	3	0	0	1	1	322	106	147	68	7	7
VPH 16	451	173	1	3	0	0	6	1	301	118	133	48	10	3
VPH 51	612	292	6	2	1	0	1	1	381	159	214	115	9	15
VPH 53	528	173	4	5	0	0	8	1	362	110	148	47	6	10
VPH 58	460	141	8	5	0	0	8	1	291	80	147	40	6	15
VPH 66														

M = Mujeres  
H = Hombres

De acuerdo con la distribución por grupos etarios, el grupo etario de 18 a 35 años representó el 60.9% (n = 4,084) con algún genotipo de VPH detectado, seguido del grupo de 36 a 60 años, con 34.2% (n = 2,295), y los grupos de mayores de 60 años, menores de un año, 11 a 17 años y de 1 a 10 años con el 2.6% (n = 172), 1.3% (n = 87), 0.8% (n = 52) y 0.3% (n = 21) respectivamente.

Se identificaron 15 genotipos de alto riesgo, 5 de probable alto riesgo, 9 de bajo riesgo, 3 de riesgo indeterminado, y 18 genotipos de los cuales no se tiene identificado en la literatura el riesgo que representan para el desarrollo de cáncer. Respecto a la distribución de acuerdo con el genotipo detectado, de los 6,711 pacientes, el 73.3% (n = 4921) fueron detectados con un solo genotipo de VPH y el restante 26.7% (n = 1,790) con dos o más genotipos, obteniendo de esta forma un total de 8,884 detecciones agrupados en 49 genotipos y no identificados. Los 10 genotipos detectados con mayor frecuencia en mujeres fueron el genotipo 6 (13.4%, n = 811), 53 (10.1%, n = 612), 58 (8.7%, n = 528), 16 (7.9%, n

= 478), 66 (7.6%, n = 460), 51 (7.4%, n = 451), 61 (5.8%, n = 353), 31 (5.2%, n = 313), 81 (4.0%, n = 240) y 84 (3.5%, n = 209), principalmente. En el caso de hombres, se pudieron apreciar frecuencias parecidas, sin embargo, se observaron cambios respecto a los genotipos principalmente detectados, siendo estos el genotipo 6 (30.4%, n = 862), 53 (10.3%, n = 292), 11 (7.1%, n = 201), 16 (6.5%, n = 185), 51 (6.1%, n = 173), 58 (6.1%, n = 173), 66 (5.0%, n = 141), 61 (4.4%, n = 124), 84 (3.7%, n = 104) y 31 (2.8%, n = 78) (Figura 1).



**Figura 1.** Se puede observar la distribución por sexo de los genotipos detectados con mayor prevalencia (6, 11, 16, 31, 51, 53, 58, 61, 66, 81 y 84).

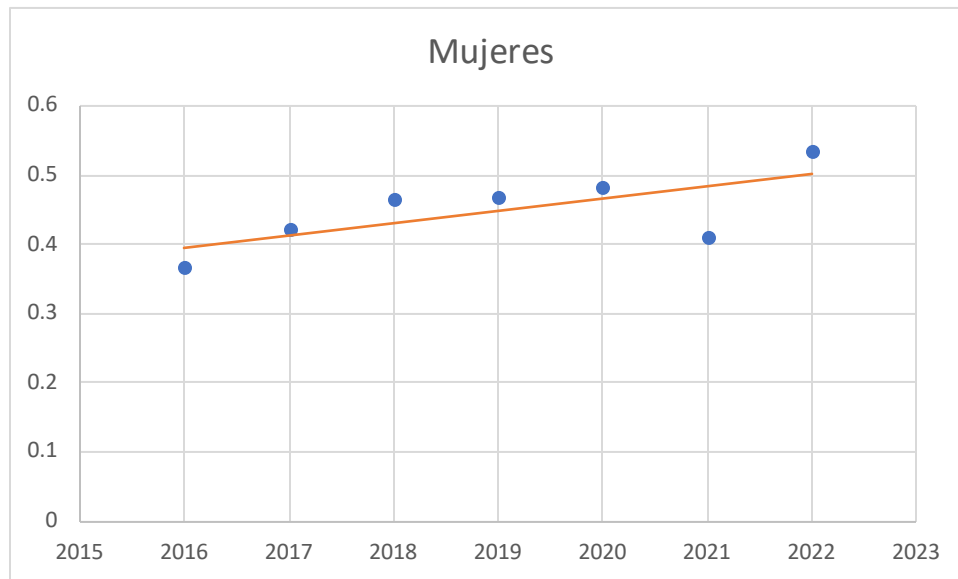
Respecto al genotipo de VPH con mayor frecuencia de detección, se obtuvo en primer lugar al genotipo 6, seguido del 53, 58, 16, 51, 66, 61, 31, 11 y 84 con porcentajes de frecuencia del 18.8%, 10.2%, 7.9%, 7.5%, 7.0%, 6.8%, 5.4%, 4.4%, 4.3% y 3.5% respectivamente.

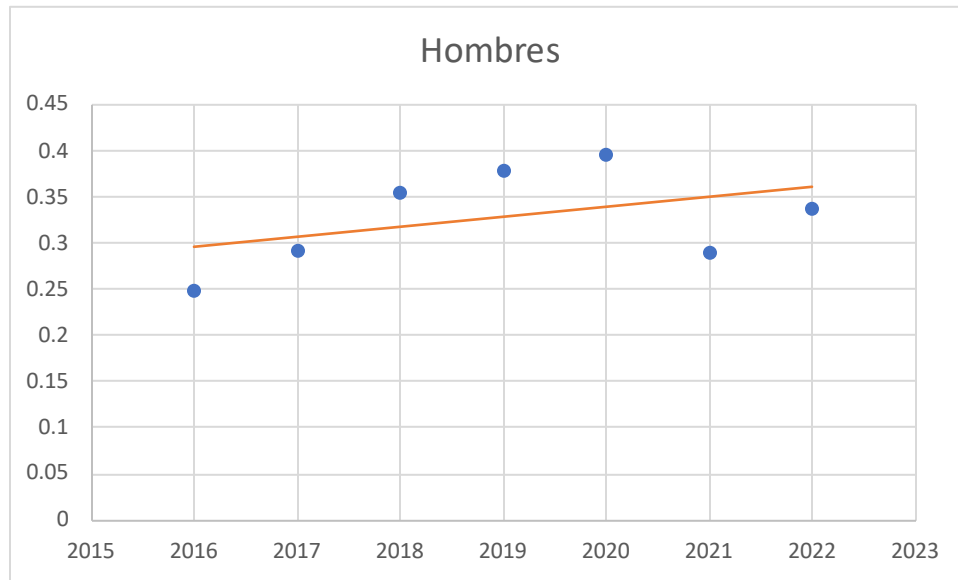
Para determinar la probabilidad de ser detectado con VPH entre mujeres y hombres, se calcularon por año Razón de Momios con intervalo de confianza de 95% y valor  $p < 0.001$  en el programa Stata/MP 16.0 (tabla 1), obteniendo RM estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), es decir, se puede inferir que existe una asociación entre ser mujer y ser detectado con VPH, incluso se pudo observar por año un incremento en el riesgo ( $RM > 1$ ).

Tabla 1. Odds Ratio por sexo

Año	Sexo	Positivo	Negativo	Total	OR	IC 95%	p
2016	Mujeres	178	310	488	1.74	(1.30, 2.34)	< 0.001
	Hombres	109	330	439			
2017	Mujeres	698	960	1658	1.76	(1.52, 2.06)	< 0.001
	Hombres	411	1000	1411			
2018	Mujeres	994	1146	2140	1.58	(1.38, 1.81)	< 0.001
	Hombres	550	1000	1550			
2019	Mujeres	1127	1286	2413	1.44	(1.26, 1.64)	< 0.001
	Hombres	586	961	1547			
2020	Mujeres	615	660	1275	1.42	(1.18, 1.71)	< 0.001
	Hombres	304	463	767			
2021	Mujeres	512	741	1253	1.69	(1.38, 2.08)	< 0.001
	Hombres	200	490	690			
2022	Mujeres	307	270	577	2.25	(1.69, 2.98)	< 0.001
	Hombres	120	237	357			

p < 0.001 = estadísticamente significativo





Dado que se determinó un riesgo diferenciado entre ser mujer u hombre, se realizó la diferencia de cada uno para determinar el riesgo de detección de VPH de cada grupo de edad (tabla 2).

**Tabla 2. OR por grupo etario**

Año	Edad	MUJERES			HOMBRES		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
2016	18 a 35 años	2.08	(1.40, 3.10)	< 0.001	1.10	(0.69, 1.73)	0.740
	36 a 60 años	0.51	(0.34, 0.77)	0.001	0.85	(0.53, 1.35)	0.501
2017	18 a 35 años	1.73	(1.41, 2.12)	< 0.001	1.24	(0.97, 1.57)	0.078
	36 a 60 años	0.62	(0.50, 0.76)	< 0.001	0.85	(0.67, 1.09)	0.189
2018	18 a 35 años	1.54	(1.29, 1.84)	< 0.001	1.03	(0.83, 1.28)	0.790
	36 a 60 años	0.66	(0.55, 0.79)	< 0.001	0.85	(0.68, 1.06)	0.142
2019	18 a 35 años	1.62	(1.37, 1.92)	< 0.001	1.15	(0.93, 1.42)	0.206
	36 a 60 años	0.60	(0.51, 0.71)	< 0.001	0.83	(0.67, 1.03)	0.085
2020	18 a 35 años	1.54	(1.22, 1.94)	< 0.001	1.56	(1.15, 2.12)	0.004
	36 a 60 años	0.63	(0.50, 0.79)	< 0.001	0.56	(0.40, 0.76)	< 0.001
2021	18 a 35 años	1.72	(1.36, 2.18)	< 0.001	1.21	(0.85, 1.71)	0.273
	36 a 60 años	0.57	(0.44, 0.72)	< 0.001	0.85	(0.59, 1.21)	0.387
2022	18 a 35 años	1.08	(0.77, 1.53)	0.673	1.67	(1.05, 2.68)	0.025
	36 a 60 años	0.91	(0.64, 1.29)	0.608	0.64	(0.39, 1.04)	0.068

En el caso de las mujeres, se pudo observar un riesgo significativo de detección en el grupo de edad de 18 a 35 años del 2016 al 2021. Por otro lado, en el grupo de edad de 36 a 60 años, también se observó significancia estadística, sin embargo, el OR fue menor a 1. Situación similar fue observada respecto al riesgo de detección en el grupo de hombres, sin embargo, no existió significancia estadística de los resultados.

Finalmente se agruparon los genotipos de acuerdo con riesgo conocido de desarrollar cáncer. Del total de genotipos identificados el 36.4% (n = 3234) fueron de alto riesgo, 17.2% (n = 1527) de probable alto riesgo, 36.3% (n = 3223) de bajo riesgo, y 10.1% (n = 903) de riesgo indeterminado. Se realizó la frecuencia de VPH por riesgos para determinar el grupo de riesgo que se observaba como predominante por grupo de edad, observándose en los menores de 11 años un predominio de detecciones de VPH de bajo riesgo en mujeres y hombres; relación que cambia en los grupos de edad de 11 a 17 años en adelante, donde se aprecia incremento y predominio de VPH de alto riesgo en mujeres, a diferencia de los hombres que continúan con detecciones de VPH de bajo riesgo principalmente (tabla 3).

**Tabla 3. Clasificación del riesgo de VPH detectado por grupos etarios y sexo**

RIESGO DEL GENOTIPO	TOTAL		< 1 año		1 a 10 años		11 a 17 años		18 a 35 años		36 a 60 años		> 60 años	
	FREC	%	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES
ALTO RIESGO	3234	36.4	14	14	1	0	20	3	1627	488	743	251	40	33
PROBABLE ALTO RIESGO	1527	17.2	15	7	1	0	10	2	683	239	368	156	16	30
BAJO RIESGO	3223	36.3	25	28	5	10	14	10	1162	793	623	480	25	48
INDETERMINADO	161	1.8	2	1	0	0	0	0	72	18	42	23	3	0
OTROS	742	8.3	3	4	1	1	6	2	323	96	201	83	11	11

## 8. DISCUSIÓN

La prevalencia del VPH varía del 2% al 44% en todo el mundo, sin embargo, se sabe que ocurren variaciones en la distribución geográfica de genotipos de VPH (16). En América Latina y el Caribe, se ha descrito una prevalencia del 15% (29), y en México, varios estudios sobre la prevalencia en algunas regiones muestran diferencias en prevalencia que van desde 37.6% al 79.2% (19). En el presente estudio se pudo detectar la presencia de VPH en el 40% de la población analizada, siendo la población femenina la principalmente afectada. Además, se pudo observar un OR >1 de forma significativa entre mujeres y hombres, refiriéndonos que las mujeres tienen un mayor riesgo de ser detectadas con algún tipo de VPH a lo largo de su vida.

La infección por VPH esta descrita actualmente como la infección de transmisión sexual más común en todo el mundo y la mayoría de las personas sexualmente activas de ambos sexos la adquirirán en algún momento de su vida (11); entre el 65% y el 100% de la población sexualmente activa está expuesta al VPH en cualquier sitio anatómico (anal, oral y genital) (7), lo que indica que su prevalencia podría ser cada vez más común.

Por otro lado, en algunos estudios realizados en mujeres, se ha descrito que a pesar de ser muy frecuente esta infección, es altamente transitoria, con eliminación del 77 hasta el 90% en menos de 2 años, por lo que se infiere que la prevalencia del VPH incluye una combinación de infecciones incidentes y persistentes que se acumulan en el tiempo y esta persistencia puede llevar a la progresión de una lesión maligna (1,33).

El cáncer generalmente se desarrolla años después de que ocurrió la infección y diversos factores como la edad de la primera relación sexual, el número de compañeros sexuales, el genotipo de VPH infectante y la persistencia viral, mostraron ser significativos para la transformación maligna (5,23).

El cáncer de cuello uterino es la neoplasia maligna ginecológica más común y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres en todo el mundo (2), su incidencia

esta principalmente relacionada con la infección por VPH, por lo que su detección y cribado son objeto de seguimiento en muchos programas de salud.

A pesar de existir muchos estudios actualmente relacionados a la presencia de VPH y su relación con tumores malignos, existen escasos estudios enfocados en la prevalencia de esta infección en hombres, por lo que sus características en esta población son poco conocidas. En este trabajo se pudo apreciar una prevalencia del 34% en la población masculina. La evidencia publicada hasta el momento indica una prevalencia en hombres que varía de 1.3% a 72.9%, cifras con un rango muy amplio que podría estar influenciado por diversos factores, como la posible eliminación del virus, que se ha observado sucede en el 54% de los mexicanos (1).

Respecto a la prevalencia observada por edades, el grupo de 18 a 35 años representó el 60.9% de la población con algún genotipo de VPH detectado. En distintos estudios, realizados en todo el mundo, las curvas de prevalencia por edad de la infección por VPH presentan un alto pico en el grupo de mujeres comprendidas entre 15 y 25 años, coincidente con el inicio de las relaciones sexuales, observándose en algunos países un segundo pico en mujeres de edad media (5). En América Latina y el Caribe, se han descrito dos picos de incidencia del VPH por edades: el primero entre los 20 y 25 años, siendo mayor su prevalencia en este grupo, y el segundo después de los 60 años (29). A pesar de esto, las variaciones en la prevalencia entre los diferentes grupos de edad pueden deberse a una serie de razones anteriormente descritas.

El cáncer de cuello uterino invasivo suele surgir después de muchos años, con un pico alrededor de los 35 a 55 años de edad (28). Algunos estudios señalan un aumento en la prevalencia en mujeres mayores, relacionado principalmente con factores inmunológicos, con los cambios atróficos en el cuello uterino posmenopáusico y con su menor participación en los programas de tamizaje (20); información contraria a los resultados presentados en este estudio, donde podemos observar que en el grupo de 36 a 60 años, se reporta un OR <1 estadísticamente significativo, lo que sugiere que en este grupo de edad podría existir un factor que evita el riesgo de sufrir la infección; del mismo modo, se muestra una disminución en la prevalencia en mayores a 60 años, representando solo el 2.6% de la población con algún genotipo detectado.

También se pudo observar una disminución de la prevalencia en la población menor de 18 años, estos resultados son similares a los reportados en otros estudios, donde la frecuencia de la infección por VPH es del 3% a 5% en adolescentes y aumenta considerablemente en la adultez. Estudios indican que la prevalencia en adultos aumenta conforme al número de parejas sexuales sobre todo en hombres, pacientes VIH positivos y consumidores de tabaco (6).

El VPH también se ha encontrado en niños, sugiriendo una transmisión no sexual, por lo que se ha asociado también con la disminución de la inmunidad (23). En nuestro estudio, se observaron prevalencias mínimas en estos grupos de edad en comparación con la población de adultos.

Respecto al riesgo reportado para cada subtipo de acuerdo a Muñoz y col, en 2003 (15), se puede apreciar que los genotipos con mayor prevalencia en nuestra población fueron los de alto riesgo, representando el 36.4%. Además, analizando los riesgos detectados por grupos de edad, se puede observar que, en menores de 11 años, la detección de VPH es principalmente de bajo riesgo, situación que se mantiene en todos los grupos etarios de hombres, sin embargo, a partir de los 11 años se puede observar un incremento en los VPH de alto riesgo en los grupos de mujeres, siendo concordante con la exposición sexual principalmente. Estos resultados son concordantes con los reportados en algunos estudios donde se ha visto una mayor prevalencia de los VPH de alto riesgo, reportándose hasta en el 33% de los casos, a diferencia de un 8% observado para los de bajo riesgo (1).

La prevalencia del genotipo de VPH detectado es de especial importancia, ya que como recordaremos, la infección por genotipos de alto riesgo es necesaria para el desarrollo del carcinoma cervical, y el VPH 16 es la causa de más de la mitad en todo el mundo (21), reportándose hasta en el 45% de las mujeres que presentan este tipo de cáncer; incluso en México, se ha detectado que el VPH 16 es el genotipo de alto riesgo principalmente encontrado en pacientes asintomáticos (18). También se ha reportado que la prevalencia de VPH 16 y VPH 18 entre las mujeres sin lesión intraepitelial llega a ser hasta del 3,9% (19).

Por otro lado, existen discrepancias respecto a las prevalencias detectadas en distintas regiones. Si bien, las prevalencias mundiales señalan que VPH 16 se ha detectado en aproximadamente el 24 % de las mujeres con infección por este virus y el tipo 18 se ha detectado en alrededor del 9%, en México parece comportarse de forma distinta. En un estudio realizado en el centro de México, VPH 51 fue el genotipo de alto riesgo más prevalente, seguido de VPH 16 (14), por lo que podemos inferir que en nuestro país la distribución de genotipos de VPH es heterogénea, predominando en otros estudios el VPH 16 en la zona central del país y el VPH 58 en el sureste (20). En el presente trabajo, se pudo observar una mayor prevalencia del VPH 58 con un 7.9% del total de la población, seguido del VPH 16 con un 7.5%, representando el tercer y cuarto genotipo de VPH en nuestra lista respectivamente, seguidos del VPH 6 y VPH 11 de bajo riesgo. Un estudio previo realizado en el sureste de México también mostró una alta prevalencia de VPH 58, siendo incluso más prevalente que VPH 18 (16).

Como se puede apreciar en este trabajo, VPH 18 no representó un genotipo de alta prevalencia en nuestra población (datos no mostrados), como se menciona en otras publicaciones; sin embargo, se observaron otros genotipos de alto riesgo con relativa frecuencia, como son VPH 31 y 51, además de los VPH de probable alto riesgo como son VPH 53 y 66. El reporte de este tipo de prevalencias es muy importante ya que nos podría ofrecer la oportunidad de dirigir nuestra atención a la prevención de estos genotipos por medio de la vacunación.

Dentro de los genotipos de VPH de bajo riesgo, el VPH 6 representa el de mayor frecuencia a nivel mundial, resultados similares a los encontrados en este trabajo. Las lesiones consecuentes de VPH de bajo riesgo son los condilomas acuminados principalmente, aunque existen investigaciones que describen la malignización y coexistencia de este genotipo de VPH, sin que haya infección de VPH de alto riesgo. Los mecanismos oncogénicos del VPH de bajo riesgo son inciertos y podrían relacionarse a factores idiosincráticos, genéticos, de exposición ambiental y de mecanismos de inflamación crónica, difiriendo de la vía de inhibición de supresores de tumor por las proteínas E6 y E7 (25).

En este trabajo pudimos observar que el 27% de la población con VPH detectado, mostró múltiples genotipos. En diversos estudios se ha tratado de encontrar una asociación entre esta condición y la presencia de algún tipo de cáncer; sin embargo, no se ha encontrado una asociación clara al respecto (15).

## **9. CONCLUSIONES**

A pesar de estos resultados, es importante recordar que la prevalencia de infecciones por VPH difiere entre países e incluso puede variar entre regiones de un mismo país. Esta diferencia puede estar influenciada en parte por la migración, el comportamiento sexual, tipo de lesión en los individuos muestreados, y métodos diagnósticos utilizados, que de igual forma tienen un papel importante.

Durante los últimos años, se ha descrito una incidencia creciente de cánceres relacionados con el VPH en adultos menores de 60 años, por lo que la investigación encaminada a la detección de estos virus, representa una herramienta que podría orientarnos mejor hacia medidas de prevención, enfocadas por la localización del virus, edad y sexo paciente.

En futuras investigaciones, la identificación del genotipo y su reporte, junto con la correlación con la clínica y diagnóstico anatomopatológico del paciente, podría guiarnos hacia la clasificación del riesgo del resto de los genotipos detectados con relativa frecuencia en este estudio.

## 10. REFERENCIAS

1. Guzmán P, Ili C, Rifo P, Briceño G, Araya J, Villaseca M, et al. Prevalencia de la infección genital por virus papiloma humano en hombres universitarios voluntarios de la IX Región, Chile. *Rev Méd Chile*. 2008;136:1381–9.
2. Burk RD, Harari A, Chen Z. Human papillomavirus genome variants. *Virology*. 2013;445(1–2):232–43.
3. Lizano-soberón M, Carrillo-García A, Paredes,-Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. *Inst Nac Cancerol*. 2009;4:205–16.
4. Sichero L, Pierce Campbell CM, Fulp W, Ferreira S, Sobrinho JS, Baggio ML, et al. High genital prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on male genital skin: the VPH Infection in Men Study. *BMC Infect Dis*. 2014 Dec 9;14(1).
5. Domínguez Bauta SR, Trujillo Perdomo T, Aguilar Fabrè K. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes Infection with human papillomavirus in adolescents and young adults. *Rev Cuba Obstet y Ginecol*. 2018;44(1):1–13.
6. Oliva G. C, Pérez D. F, Zamorano S. R, Boettiger B. P. Rol del virus papiloma humano en cabeza y cuello. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello*. 2021;81(3):409–19.
7. Farahmand M, Monavari SH, Tavakoli A. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection in different anatomical sites among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(6).
8. Cáncer de Cuello Uterino | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/cancer-de-cuello-uterino>
9. Salcedo M, Pina-Sanchez P, Vallejo-Ruiz V, Monroy-García A, Aguilar-Lemarroy A, Cortes-Gutierrez EI, et al. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican institute for social security. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(23):10061–6.
10. Antaño-Arias R, Moral-Hernández O Del, Ortiz-Ortiz J, Alarcón-Romero LDC, Navor-Hernández JA, Leyva-Vázquez MA, et al. E6/e7 variants of human papillomavirus 16 associated with cervical carcinoma in women in southern Mexico.

- Pathogens. 2021;10(6):1–13.
11. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889–99.
  12. Muñoz-bello JO, Carrillo-garc A, Lizano M. Epidemiology and Molecular Biology of VPH Variants in Cervical Cancer : The State of the Art in Mexico. 2022;
  13. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
  14. Campos RG, Rosas AM, Santillán EG, Gutiérrez MD, Orozco RET, Martínez EDG, et al. Unusual prevalence of high-risk genotypes of human papillomavirus in a group of women with neoplastic lesions and cervical cancer from Central Mexico. *PLoS One*. 2019 Apr 1;14(4).
  15. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518–27.
  16. Orozco-Colín A, Carrillo-García A, Méndez-Tenorio A, Ponce-de-León S, Mohar A, Maldonado-Rodríguez R, et al. Geographical variation in human papillomavirus prevalence in Mexican women with normal cytology. *Int J Infect Dis*. 2010 Dec;14(12).
  17. Ablanedo-Terrazas Y, Romero-Mora K, Gómez-Palacio M, Alvarado-de la Barrera C, Ruiz-Cruz M, Hernández-Juan R, et al. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in Mexican HIV-infected men. *Salud Publica Mex*. 2018;60(6):653–7.
  18. Luna-Aguirre CM, Reyes-Cortés LM, Torres-Grimaldo AA, Karr-De-León SF, Cerda-Flores RM, Melo-Nava B, et al. Prevalence of human papillomavirus types in North and Central regions of Mexico. *Epidemiol Infect*. 2018 Oct 1;146(13):1724–30.
  19. Alarcón-Romero L del C, Organista-Nava J, Gómez-Gómez Y, Ortiz-Ortiz J, Hernández-Sotelo D, del Moral-Hernández O, et al. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotypes (1997–2019) and Their Association With Cervical Cancer and Precursor Lesions in Women From Southern Mexico. *Cancer Control*. 2022 May 1;29.
  20. Illades-Aguilar B, Alarcón-Romero L del C, Antonio-Véjar V, Zamudio-López N,

- Sales-Linares N, Flores-Alfaro E, et al. Prevalence and distribution of human papillomavirus types in cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, and with no intraepithelial lesions in women from Southern Mexico. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2):291–6.
21. Ortiz-Ortiz J, Alarcón-Romero LDC, Jiménez-López MA, Garzón-Barrientos VH, Calleja-Macías I, Barrera-Saldaña HA, et al. Association of human papillomavirus 16 E6 variants with cervical carcinoma and precursor lesions in women from Southern Mexico. *Virology*. 2015 Feb 22;12(1).
  22. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol*. 2009;15(25):3142–7.
  23. Koleśnik M, Stępień E, Polz-Dacewicz M. Prevalence of Human Papillomavirus (VPH) in the Oral Cavity of a Healthy Population in South-Eastern Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12).
  24. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A Review of VPH-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. 2018 Sep 1;7(9).
  25. Sierra-Bossa LD, Zapata-Rozo JR, Rangel-Rivera DA. Progresión maligna de condilomas acuminados anogenitales asociados a Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo en mujeres. *Rev Médicas UIS*. 2020;33(1):9–11.
  26. Alarcón-Romero L del C, Organista-Nava J, Gómez-Gómez Y, Ortiz-Ortiz J, Hernández-Sotelo D, del Moral-Hernández O, et al. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotypes (1997–2019) and Their Association With Cervical Cancer and Precursor Lesions in Women From Southern Mexico. *Cancer Control*. 2022 May 1;29:1–21.
  27. O'Ryan G M, Valenzuela MT. Virus papiloma humano y cáncer cérvico-uterino. *Rev Med Chil*. 2008 Nov;136(11):1367–70.
  28. Flores YN, Bishai DM, Shah K V., Lazcano-Ponce E, Lörintz A, Hernández M, et al. Risk factors for cervical cancer among VPH positive women in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2008;50(1):49–58.
  29. Heredia-Caballero ÁG, Palacios-López GG, Castillo-Hernández MC, Hernández-Bueno AI, Medina-Arizmendi F V. Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85(12):809–18.

30. Mammas IN, Vageli D, Spandidos DA. Geographic variations of human papilloma virus infection and their possible impact on the effectiveness of the vaccination programme. *Oncol Rep.* 2008 Jul 1;20(1):141–5.
31. Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al. The Human Papillomavirus Infection in Men Study: Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution among Men Residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):2036.
32. Müggenburg Rodríguez V. MC, Pérez Cabrera I. Tipos de estudio en el enfoque de investigación cuantitativa. *Enfermería Univ.* 2018;
33. Kerstens, Stolk JN, Boerbooms AM, Lambooy LH, de Graaf R, De Abreu RA, et al. Purine enzymes in rheumatoid arthritis: possible association with response to azathioprine. A pilot study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(9):608–11.