

# Genotipificación del virus del papiloma humano en el sureste mexicano

Tannya Verónica Vázquez-Castillo,<sup>(1)</sup> Sheila Geraldly Gómez-Mar,<sup>(1)</sup> Raúl Antonio Solís-Martínez<sup>(1)</sup>

*tannya\_vazquez@hotmail.com*

## RESUMEN

**Introducción.** El virus del papiloma humano (VPH) es el virus que se transmite con más frecuencia a través de la vía sexual. La infección persistente de VPH de genotipos de alto riesgo oncogénico es el factor etiológico principal del cáncer cervicouterino.<sup>1,8</sup> La evaluación de la prevalencia de la infección varía dependiendo del método diagnóstico y población en estudio; según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los genotipos más frecuentes en México son 16, 18 y 31.<sup>6,7</sup> Con este análisis pretendemos identificar los genotipos de VPH predominantes en la población del sureste Mexicano.

**Objetivo.** Determinar la frecuencia de genotipos del virus papiloma humano (VPH) en el sureste de México.

**Material y métodos.** Se procesaron muestras de 297 individuos con sospecha de infección, 195 hombres y 102 mujeres, de las que se obtuvo ácido desoxirribonucleico (ADN) para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación con microarreglos.

**Resultados.** De las 297 muestras procesadas, fueron identificadas 92 positivas (31%), de éstas para el sexo masculino, el porcentaje de resultados positivos fue de 60.86% (56) y para el sexo femenino 39.13% (36). La coinfección con múltiples genotipos se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino (61.11%). Los genotipos más comunes en la población fueron 16, 31, 52 y 59.

**Discusión.** La frecuencia predominante de los genotipos de alto riesgo en la población estudiada fueron 16, 31, 52 y 59.

**Conclusión.** La infección por VPH es un problema de salud pública en nuestro país, el diagnóstico citológico no es suficiente, para su detección oportuna debe complementarse con pruebas moleculares para detectar el ADN viral y determinar su genotipo.

**Palabras claves:** *VPH, cáncer cervical, genotipos.*

## SUMMARY

**Introduction.** Human papillomavirus (HPV) is the most common virus transmitted through sexual contact. Persistent infection of high-risk oncogenic HPV genotypes is the main etiologic factor for cervical cancer<sup>1,8</sup>. Assessing the prevalence of infection varies depending on the diagnostic method and study population; According to the WHO the most common genotypes in Mexico are 16, 18 and 31.<sup>6,7</sup> With this work we aim to identify prevalent HPV genotypes in the population of the Mexican southeast.

**Objective.** Determine the frequency of genotypes of human papillomavirus (HPV) in Mexican southeast.

**Material and Methods:** Samples from 297 individuals with suspected infection were processed, 195 were men and 102 women, of which DNA was obtained for the amplification by PCR and after hybridization with microarrays.

**Results.** 28.71% men and 35.29% women were positive for HPV, of which 56.61% and 46.18% respectively, corresponded to oncogenic types. The most common genotypes in the population were 6, 11, 16, 31, 52 and 59.

**Discussion:** Predominant frequency of high-risk genotypes HPV in the study population were 16, 31, 52 and 59.

**Conclusion.** HPV infection is a public health problem in our country, the cytological diagnosis is not sufficient, must be complemented with molecular tests to detect viral DNA and determine their genotype for early detection.

**Keywords:** *HPV, cervical cancer, genotypes.*

<sup>(1)</sup> Departamento de Biología Molecular, Laboratorios Diagnóstica, Villahermosa, Tabasco, México.

## INTRODUCCIÓN

El VPH es el virus que se transmite con más frecuencia a través de la vía sexual, la mayoría de los adultos que tienen relaciones sexuales lo contraen en algún momento.<sup>1</sup> La infección persistente del VPH de alto riesgo oncogénico es el factor etiológico principal del cáncer cervicouterino. Algunos factores que influyen están asociados a la conducta sexual como inicio de relaciones, número de parejas, alta paridad y uso de anticonceptivos orales. La vacunación contra el VPH y la circuncisión se asocian con un menor riesgo.<sup>2,3,4</sup>

Según un estudio del Instituto Nacional de Geografía y Estadística en México en 2009 señala que la morbilidad por cáncer asociado a VPH en Veracruz, Tabasco y Campeche se encuentra en el grupo de 18.61-48.28 para Veracruz, de 12.02-18.61 para Tabasco y de 2.23-12.01 para Campeche por cada 100,000 mujeres respectivamente.<sup>5</sup> Un estudio en los mismos estados en el 2013 estima que la morbilidad por cáncer en órganos genitales femeninos se presentó en un rango de 17.66 a 74.1 por cada 100,000, con menor incidencia en Campeche y considerablemente mayor en Tabasco.<sup>6</sup> Otro estudio de la OMS en 2010 revela que en México los genotipos más frecuentes en mujeres con citología normal fueron 16, 18, 33, 58, 6 y 31. En pacientes con displasia leve 16, 58, 18, 56, 31, 45 y 59, con displasia moderada 16, 58, 18, 33, 31, 56 y 59. Con cáncer cervical la frecuencia fue 16, 18, 31, 45, 82, 33, 58 y 59.<sup>7</sup>

La prevalencia de la infección por VPH varía dependiendo del método diagnóstico y población en estudio. El diagnóstico puede ser clínico, citológico o molecular.<sup>8</sup> La aplicación de marcadores biológicos así como el análisis de la frecuencia de los genotipos virales sirve de apoyo a la citología cervical, pues aumenta la sensibilidad diagnóstica y proporciona el tipo viral infectante.<sup>9</sup> En este artículo realizado en el estado de Tabasco se identifican los principales genotipos de VPH que predominan en el sureste de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo y descriptivo. La población estudiada consistió en hombres y mujeres que acudieron a

Laboratorios Diagnóstica del 2010-2012 para la identificación de VPH y genotipo. Comprende 297 individuos de 16 a 64 años residentes en Villahermosa, Campeche (Cd. Del Carmen y Campeche) y sur de Veracruz (Las Choapas y Coatzacoalcos). Con citobrush se obtuvieron muestras endocervicales, uretrales, balano-prepuciales y de piel. La extracción del ADN se realizó por el método de columna empleando QIAamp DNA (Qiagen®). Las amplificaciones por PCR (oligonucleótidos My 11/09 y "125") fueron hibridadas en micro arreglos LCD-Array, Chiprón® para la detección simultánea de 31 genotipos de VPH (6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 70, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 90 y 91); todos con caducidad vigente. Los datos fueron resguardados en el sistema LAB2000 y analizados con el software STATISTICA v6.0.

## RESULTADOS

De las 297 muestras fueron procesadas, 195 correspondieron al sexo masculino (65.65%) y 102 al sexo femenino (31.31%). Del total del universo, se identificaron 92 muestras positivas (31%), de éstas para el sexo masculino, el porcentaje de resultados positivos fue de 60.86% (56) y para el sexo femenino 39.13% (36). La coinfección con múltiples genotipos se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino (61.11%) (Cuadro 1).

Los virus de alto riesgo (oncogénicos) correspondieron al 50.92 del total de las muestras positivas, de las cuales se encontraron con mayor frecuencia los genotipos 16, 31, 52 y 59 respectivamente en ambos sexos; los de bajo riesgo correspondieron a los virus 6, 11 y 84; de los genotipos no clasificados como alto o bajo riesgo se presentaron con mayor frecuencia los tipos 91 y 90. Con respecto al sexo femenino los genotipos de alto riesgo que predominaron fueron 52, 59 y 45; para el sexo masculino fueron los tipos 16 y 31 (Cuadro 2).

En cuanto a la edad para sexo femenino, en un rango de 20-58 años la mayor frecuencia de VPH se encontró entre los 23 a 34 años (18.2%); para el sexo masculino, en un rango de 16 a 64 años la mayor incidencia se presentó entre los 16 a 28 (27.2%).

**Cuadro 1.** Número de genotipos virales & género.

Género	Genotipos VPH		Total
	Único	Múltiple	
<b>Femenino</b>	14 (38.88%)	22	36
<b>Masculino</b>	37 (66%)	19	56
	52	40	92

**Fuente:** Base de datos del sistema LAB 2000.

**Cuadro 2.** Frecuencia de los genotipos de VPH en la población. AR: Alto riesgo; BR: Bajo riesgo.<sup>8</sup>

Genotipo	Frecuencia	% Frecuencia	Frecuencia sexo Femenino	% Frecuencia sexo Femenino	Frecuencia sexo Masculino	% Frecuencia sexo Masculino
16	8	4.79	3	3.95	5	5.49
31	8	4.79	3	3.95	5	5.49
52	8	4.79	5	6.58	3	3.3
59	7	4.19	4	5.26	3	3.3
56	6	3.59	3	3.95	3	3.3
45	5	2.99	4	5.26	1	1.1
58	5	2.99	3	3.95	2	2.2
82	5	2.99	2	2.63	3	3.3
33	4	2.4	1	1.32	3	3.3
39	4	2.4	1	1.32	3	3.3
67	4	2.4	1	1.32	3	3.3
18	3	1.8	1	1.32	2	2.2
44	3	1.8	2	2.63	1	1.1
62	3	1.8	1	1.32	2	2.2
35	2	1.2	2	2.63	---	---
51	2	1.2	1	1.32	1	1.1
68	2	1.2	2	2.63	---	---
73	2	1.2	2	2.63	---	---
83	2	1.2	---	---	2	2.2
32	1	0.6	1	1.32	---	---
34	1	0.6	1	1.32	---	---
<b>Genotipos AR</b>		<b>50.92</b>		<b>56.61</b>		<b>46.18</b>
6	27	16.17	8	10.53	19	20.88
11	10	5.99	3	3.95	7	7.69
84	9	5.39	4	5.26	5	5.49
70	6	3.59	3	3.95	3	3.3
61	5	2.99	3	3.95	2	2.2
54	3	1.8	1	1.32	2	2.2
81	2	1.2	1	1.32	1	1.1
42	1	0.6	1	1.32	---	---
<b>Genotipos BR</b>		<b>37.73</b>		<b>31.6</b>		<b>42.86</b>
91	8	4.79	5	6.58	3	3.3
90	6	3.59	1	1.32	5	5.49
66	4	2.4	2	2.63	2	2.2
53	1	0.6	1	1.32	---	---
<b>Otros Genotipos</b>		<b>11.38</b>		<b>11.85</b>		<b>10.99</b>

Fuente: Base de datos del sistema LAB 2000.

## DISCUSIÓN

Se encontró que la frecuencia de VPH fue similar para ambos géneros y concuerda con hallazgos de otros estudios en México que indican que la prevalencia varía del 3 al 44.6% dependiendo de la población en estudio.<sup>10</sup>

En este estudio se encontraron similitudes con otros estudios en la frecuencia de VPH con respecto a edad y género. Se observó una meseta en el sexo femenino entre los 23-34 años. Está descrito que la mayor incidencia ocurre entre los 18 a 30 años, no obstante el cáncer cervico-uterino es más común después de los 35; sugiriendo que la persistencia de la infección de virus oncogénicos es lo que da lugar a lesiones cancerosas.<sup>11, 12, 13, 14</sup>

Estos datos concuerdan con estudios anteriores donde se señala que la infección por genotipos oncogénicos es más alta que la de no oncogénicos,<sup>12</sup> en este análisis correspondió al 50% para los oncogénicos. Para los de bajo riesgo los predominantes fueron 6 y 11, esto ya había sido repostado por Lajous et al., en estudio realizado en Cd. de México en varones sanos.<sup>15</sup>

Según un estudio en 2010 auspiciado por la OMS, se encontró que en México el genotipo más frecuente encontrado en citologías normales, lesiones de bajo y alto grado y cáncer fue el 16.<sup>7</sup> En nuestro análisis la distribución de los genotipos es similar, el genotipo 16 ocupa el primer lugar seguido por los genotipos 31, 52, y 59. Ninguno de los últimos tres parece ser de alta prevalencia en nuestro país, sin embargo existen reportes en Yucatán donde se encontró con mayor prevalencia al genotipo 31 en mujeres de un centro de readaptación social.<sup>16</sup> Esto nos lleva a observar que tal vez estos genotipos tienen una mayor distribución en la población del sureste mexicano, lo que resulta importante considerando que las vacunas existentes solo protegen contra determinados genotipos.<sup>17</sup> Un estudio concéntrico en 2007 señala que las vacunas tetravalente y bivalente protegieron contra las displasias moderadas producidas por los VPH 16 y 18 en 92.9-100% de mujeres y por protección cruzada parcialmente contra los tipos 31, 33, 45, y 52.<sup>18,19</sup> Misma razón por la cual la población del sureste vacunada contra el virus del papiloma humano podría estar parcialmente protegida para el 31 y 52, por su parte el genotipo 59 no cae dentro de este grupo.

En México se ha demostrado participación del genotipo 31, 52 y 59 en 1.3-2.7% de las lesiones de bajo, alto grado y cáncer en mujeres<sup>7</sup> lo cual representa un punto relevante a considerar.

## CONCLUSIÓN

Desde el hallazgo del virus del papiloma humano y su vinculación con el cáncer cervico-uterino se han realizado

numerosos avances que van desde el diagnóstico hasta la implementación de una vacuna eficaz. La medicina preventiva sigue siendo la mejor herramienta para el abordaje de la infección por este patógeno, por lo que los esfuerzos tanto de la comunidad médica como de la población en general deben ir enfocados hacia este punto pues solo de esta manera podemos disminuir los índices de morbi y mortalidad provocados por este virus. Los genotipos encontrados en este estudio concuerdan con lo reportado en nuestro país por otros investigadores. La detección y la identificación del genotipo en etapas muy tempranas de la infección permitirá reducir los casos de cáncer cervico-uterino aunado a la protección por la vacuna disponible en nuestro medio.

## REFERENCIAS

1. Centro para el control y prevención de enfermedades. Virus Papiloma Humano: Información sobre la vacuna del VPH para los médicos, hoja informativa 2012. [Http://www.cdc.gov/sTd/spanish/STDFact-HPV-Vaccine-HCP-s.htm](http://www.cdc.gov/sTd/spanish/STDFact-HPV-Vaccine-HCP-s.htm) [Consulta 10 Noviembre 2013].
2. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, et al. For the International Agency for Research on Cancer Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-1092.
3. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Munoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, Castellsague X, et al. Herpes Simplex Virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervicalcancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1604-13.
4. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, et al. For the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer. *New Engl J Med* 2002; 346: 1105-1112.
5. INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Aguascalientes. Febrero 2012, Estadísticas a propósito el día mundial contra el cáncer. Se encuentra en: [www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx?s=inegi&c=274](http://www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx?s=inegi&c=274) [consulta 12 Marzo 2013].
6. INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Villahermosa, Tab. Enero 2015, Estadísticas a propósito el día mundial contra el cáncer. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2015/cancer30> [Consulta 26 Marzo 2015].
7. Organización Mundial de la Saud. OMS/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer Mexico (HPV Information Centre). Summary Report Update. September 15, 2010.

8. ACOG, American Congress of Obstetricians and Gynecologist. Practice, Bulletin No 61. "Human Papillomavirus. Clinical Guidelines for Obstetrician-Gynecologist." 2005.
9. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. For the International Agency for Research on Cancer (IARC). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Eng J Med* 2003; 348(6): 518-527.
10. Sanchez LF, Alvarado C, Reyes MA, Carrera M. Human papillomavirus infections in women seeking cervical Papanicolau cytology of Durango, Mexico: prevalence and genotypes. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 27.
11. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, Vaccarella S, Anh PT, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366: 991-8.
12. Lopez A, Lizano M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano. *Cancerología* 2006;12(3):68-71.
13. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-2394.
14. Trottier H, Burchell AN. Epidemiology of Mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics* 2009; 12:291-307.
15. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdez A, Aguilar , Franceschi S, Hernandez-Avila M, and Lazcano-Ponce E. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(5).
16. Canche JR, Canul J, Suarez R, de Anda R, Gonzalez MR. Infection by Human Papillomaviruses amongst female inmates in social readaptation centre in South West Mexico. *Rev Esp Sanid Penit* 2011; 13:84-90.
17. Cofepris, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Se encuentra en: [www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Vacunas2012.pdf](http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Vacunas2012.pdf). [Consulta 06 Diciembre 2013].
18. The FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
19. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types: final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009; 374:301-314.