



Prevalencia de genotipos de VPH en México y en el mundo detectados mediante Linear Array

María G. Flores-Miramontes,^{a,b} Luis A. Torres-Reyes,^{a,b}
Adriana Aguilar-Lemarroy,^a Verónica Vallejo-Ruiz,^c Patricia Piña-Sánchez,^d
Elva Cortés-Gutiérrez,^e Julio Reyes-Leyva,^c Luis Felipe Jave-Suárez^a

HPV genotypes prevalence in México and worldwide detected by Linear Array

Infection with human papillomavirus (HPV) is the main factor associated with the development of cervical cancer (CC). Knowing about the prevalence of HPVs at different stages in the development of CC is important for determining the HPV oncogenic risk, the development of screening strategies, the evaluation of prevention programs, and also for vaccine designing. This paper is a meta-analysis of HPV prevalence worldwide and in Mexico from studies using the Linear Array® HPV Genotyping Test as a diagnostic test (it is the commercial test that, up to date, identifies the largest number of HPV genotypes in a single sample) in DNA of cervical samples from women with normal cytology, with low grade squamous intraepithelial lesions (LGSIL), with high grade squamous intraepithelial lesions (HGSIL) and with CC. The most prevalent genotypes after HPV-16 and -18 in women with CC varies depending on geographic region, which supports the need to develop detection and prevention strategies according to the characteristics of the population.

El cáncer cervical es un problema de salud pública en países en desarrollo, incluido México. Existen muchos factores asociados al desarrollo de este cáncer, tales como tener actividad sexual de manera temprana, múltiples parejas sexuales, múltiples partos, tabaquismo y ciertas deficiencias en la dieta.

La infección con ciertos genotipos del virus del papiloma humano (VPH) representa el principal factor de riesgo relacionado con el cáncer cervicouterino (CaCU).¹ A la fecha, alrededor de 200 genotipos de VPH han sido identificados; sin embargo, se ha reportado que aproximadamente 40 infectan el tracto ano-genital y solo los tipos de VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58 y -59 han sido clasificados como carcinogénicos tipo 1, debido a la prevalencia y a los tipos virales encontrados en epitelio del cérvix normal y con cáncer. Existen otros tipos virales como VPH-68, clasificado como probablemente carcinogénico (grupo 2A), y los tipos de VPH-26, -30, -34, -53, -66, -67, -69, -70, -73, -82, -85 y -97, clasificados como posiblemente carcinogénicos (grupo 2B).² A nivel mundial, los tipos más frecuentemente asociados a tumores malignos de cérvix son VPH-16, -18 y -45.² Sin embargo, algunos tipos virales son encontrados con mayor frecuencia que otros, dependiendo de la región geográfica; por ejemplo, los VPH-31 y -33 son más prevalentes en Europa y Estados Unidos, mientras que los tipos -35 y -45 son más frecuentes en África y los tipos -52 y -58 en Asia.³

En México el CaCU es la segunda neoplasia de mayor frecuencia y la cuarta causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer a nivel mundial. En población mexicana se ha reportado que los genotipos de VPH-16, -18, -31, -45 y -58 son los de mayor prevalencia en muestras de cérvix,⁴ sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen ciertas limitaciones debido a las metodologías empleadas para el tamizaje y la genotipificación (pues han identificado solo ciertos tipos virales), ya que en un porcentaje del 5 al 8 % no se detectó

^aCentro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco

^bDoctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco

^cCentro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR), Instituto Mexicano del Seguro Social, Metepec, Puebla

^dLaboratorio de Oncología Molecular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas (UIMEO), Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal

^eCentro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN), Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

México

Comunicación con: Luis Felipe Jave-Suárez

Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31926

Correo electrónico: lfjave@yahoo.com

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) es el principal factor asociado al desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU). Conocer la prevalencia de los diversos VPH en distintas etapas del desarrollo del CaCU es relevante para determinar los VPH de riesgo oncogénico, establecer el desarrollo de estrategias de tamizaje y la evaluación de programas de prevención, así como para el diseño de vacunas. El presente trabajo es un metaanálisis sobre prevalencia de VPH a nivel mundial y en México de estudios que hayan utilizado el Linear Array® HPV Genotyping Test como prueba diagnóstica

(prueba comercial que a la fecha identifica la mayor cantidad de genotipos de VPH en una sola muestra), en ADN de raspados cervicales de mujeres con diagnóstico citológico normal, con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), con lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) y con CaCU. En mujeres con este tipo de cáncer, los genotipos más prevalentes después de los VPH-16 y -18 varían dependiendo de la región geográfica, lo que soporta la necesidad de desarrollar estrategias de detección y prevención acordes a las características de la población.

Resumen

VPH en CaCU, cuando está reportado que menos del 0.1 % de las muestras de CaCU son negativas a VPH. Además, los métodos empleados no permitieron identificar coinfecciones. Hace pocos años, un método más sensible y específico, basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y en la hibridación reversa en línea, hizo posible la detección de 37 genotipos de VPH, así como la identificación de coinfecciones en la misma muestra.⁵ Considerando lo anterior el objetivo del estudio fue realizar un metaanálisis para determinar la prevalencia de los genotipos de VPH a nivel mundial, en muestras de cérvix sin lesiones (normal), con lesiones precursoras y con CaCU por medio del método de Linear Array® HPV Genotyping Test, y realizar una comparación con las prevalencias encontradas en México por nuestro grupo de trabajo.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, SpringerLink y Wiley para identificar artículos publicados hasta la fecha con los siguientes criterios de selección: que la genotipificación de VPH haya sido realizada mediante el Linear Array® HPV Genotyping Test, que reportaran la prevalencia de VPH de acuerdo con el diagnóstico (mujeres sin lesión cervical; con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIEBG; lesión intraepitelial escamosa de alto grado, LIEAG; o CaCU) y que estuvieran reportados en el estudio todos los genotipos de VPH que detectara la prueba. Se revisaron cerca de 60 manuscritos, de los cuales 32 no cumplieron con todos los criterios de inclusión, debido a que solo reportaban los genotipos de VPH considerados de alto grado, no agrupaban los datos según el diagnóstico histológico o no se verificó el diagnóstico de las muestras. De esta manera, se incluyeron un total de 12 estudios, los cuales cumplieron con

todos los criterios de selección antes mencionados (cuadro I).

Además, se incluyeron más de 800 muestras de ADN de mujeres mexicanas de diferentes partes de la República (resultados obtenidos de la Red de Investigación de VPH en el Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS), las cuales contaron con un diagnóstico confirmado por citología/histopatología y cuya genotipificación se llevó a cabo mediante el Linear Array® HPV Genotyping Test. Los resultados a detalle se describen en Aguilar-Lemarroy *et al.* en el *Journal of Medical Virology*, 2015. En total, el presente metaanálisis incluyó 1425 muestras con citología normal, 1356 muestras con LIEBG, 1556 muestras con LIEAG y 957 muestras con CaCU, provenientes de diferentes países, como México, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Suecia, Tanzania, Sudáfrica, Tailandia, Arabia Saudita y Australia (cuadro I). Además, se incluyeron estudios en los cuales se utilizó el mismo método de genotipificación, pero las muestras no estaban divididas por grupo diagnóstico o no se contaba con el diagnóstico de estas (cuadro II).

Genotipificación del VPH

La determinación de los genotipos de VPH, tanto en los reportes seleccionados como en los realizados en las muestras de mujeres mexicanas, se llevó a cabo mediante la prueba Linear Array® HPV Genotyping Test (Roche Molecular Diagnostics TM), que se basa en:

- La extracción de ADN de células provenientes de cérvix.
- La amplificación del ADN mediante PCR con oligonucleótidos universales para VPH, los cuales están biotinilados.
- La hibridación de los productos amplificados con

Cuadro I Prevalencia de los genotipos de VPH encontrados en diferentes regiones del mundo según el diagnóstico

Sin lesión cervical	<i>n</i>	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Referencia
México	356	16, 62	51, 84	18	53, Cp6108	52, 70, 54, 55						Aguilar-Lemarroy <i>et al.</i> 2015
EU	670	16	52	54	31	18	84	51, 53	Cp6108			Wentzensen <i>et al.</i> 2010
Suecia	58	16, 52, 56, 59, 53	42	54, 61, 73	18, 39, 51, 84	31, 55, 58, 62, 66 Cp6108	6, 33, 40, 45, 70, 83	35, 67, 72, 81, 82				Fröberg <i>et al.</i> 2008
Tanzania	148	58	66	82	26	16	18, 45					Vidal <i>et al.</i> 2011
Sudáfrica	23	16, 35	33, 51, 56		26, 39, 42, 53, 55, 58, 59, 61, 68, 69, 83							Marais <i>et al.</i> 2008
Australia	170	16	53	Cp6108	73	52	31	51	18, 39, 56, 58, 59	45, 66	35	Stevens <i>et al.</i> 2009
LIEBG												
México	315	16	84	58	59	62	18	66, 39	31, 51, 53, 70	52, 56, Cp6108	61	Aguilar-Lemarroy <i>et al.</i> 2015
Canadá	508	16	51	39	52	53	Cp6108	66	31, 42	18, 56	58	Coutlée F <i>et al.</i> 2011
EU	280	16	51	18, 53	59	39, 66	52	6	31	35, 58	33	Wentzensen <i>et al.</i> 2010
Suecia	39	42, 84	16, 52, Cp6108	31, 56, 61, 62, 66	35, 58, 59	6, 18, 39, 45, 51, 67, 70, 73, 83						Fröberg <i>et al.</i> 2008
Sudáfrica	18	35	16, 18, 45, 53, 56	51, 58, 59, 62, 66								Marais <i>et al.</i> 2008
Australia	196	16	31, Cp6108	51, 53	52	66	39, 56	58, 59, 6	73	45	18	Stevens <i>et al.</i> 2009

Continúa en la página S125

Sin lesión cervical	<i>n</i>	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Referencia
LIEAG												
México	30	16	31	18, 70	6, 51, 59, 66, Cp6108	35, 58, 56, 62, 61, 42,	33, 39, 52, 84, 53, 71, 69, 11, 26					Aguilar-Lemarroy <i>et al.</i> 2015
Canadá	238	16	18, 31	52	39	33, 51	53, 61, Cp6108	56, 62	54, 59	58	42, 45	Coutlée F <i>et al.</i> 2011
EU	165	16	18, 31	51	33	52	45	58	59	35, 68	53, 54, 82	Wentzensen <i>et al.</i> 2010
EU	89	16	31	52	33, 58	18	45	35, 51	39, IS39	68, 53, 67		Hariri <i>et al.</i> 2012
Noruega	643	16	31	33	52, 18	51	58, 45	39	54, 52	42, 56, 61, 65, 53, 70, 73	35, Cp6108	Sjoeborg <i>et al.</i> 2010
Sur de África	62	16	18	35	31	33, 52, 58	39, 53, 56, 66, 68	26, 45, 51				Marais <i>et al.</i> 2008
Australia	329	16	31	52	51	33	39	18	Cp6108	58	56	Stevens <i>et al.</i> 2009
CaCu												
México	122	16	18	45	52, 58	39	66, 53, 68	33, 35, 51, 70, 6, 71	31, 56, 69			Aguilar-Lemarroy <i>et al.</i> 2015
Canadá	252	16	18	52	45	33	31	39, 53	56, 59, 62, 81, Cp6108	42, 58, 83, 84		Coutlée F <i>et al.</i> 2011
EU	107	16	18	45	33	39, 52						Wentzensen <i>et al.</i> 2009
EU	86	16	45	18	45	33	39, 52	73	31, 51, 58, 66, 69, 82			Hariri <i>et al.</i> 2012
Brasil	143	16	31	33	18	35	45	52, 58, 73	56, 62	11, 39, 53, 72, 84		Mendes de Oli- veira <i>et al.</i> 2013
Tanzania	48	16	35	45	18	31	52					Vidal <i>et al.</i> 2011
Tailandia	99	16	52	18, 33	58	31	45	66, 11				Siriaungkul <i>et al.</i> 2008
Arabía Sau- dita	100	16	31	45	18	73	6, 59, 64					Aisbeih <i>et al.</i> 2011

VPH = virus de papiloma humano; LIEBG = lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIEAG = lesión intraepitelial escamosa de alto grado; EU = Estados Unidos

sondas de oligonucleótidos específicos para cada tipo de VPH.

- La detección de las sondas mediante determinación colorimétrica.

Esta prueba incluye además la amplificación del gen beta globina humana como control interno. El análisis de resultados se realizó visualmente con una guía de referencia incluida en el *kit*. Todos los procedimientos se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante.

El Linear Array® HPV Genotyping Test detecta 37 genotipos de VPH de alto y bajo riesgo: -6, -11, -16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -40, -42, -45, -51, -52, -53, -54, -55, -56, -58, -59, -61, -62, -64, -66, -67, -68, -69, -70, -71, -72, -73 (MM9), -81, -82 (MM4), -83 (MM7), -84 (MM8), IS39 (subtipo VPH-82) y Cp6108 (conocido comúnmente como VPH-89).

Resultados

Prevalencia de VPH según los grupos diagnósticos en México

Derivado del estudio realizado en mujeres mexicanas, se encontró una infección por VPH en 12.36 % de las muestras normales, 46.03 % en LIEBG y 100 % en las muestras con diagnóstico de LIEAG y CaCU (Aguilar-Lemarroy *et al. J Med Virol*, 2015).

La prevalencia de los genotipos de VPH por grupo diagnóstico mostró que el VPH-16 fue el tipo viral más frecuente en todos los grupos; seguido por VPH-62, -51/-84, -18 y -53/-Cp6108 en controles; VPH-84, -58, -59 y -62 en LIEBG; VPH 31, -18/-70 y -6/-51/-59/66/-Cp6108 en LIEAG; y VPH -18, -45, -52/-58 y -39 en CaCU (cuadro I).

Cuadro II Prevalencia de los genotipos de VPH encontrados en diferentes regiones del mundo en muestras del diagnóstico histológico

	Sin diagnóstico	n	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	9°	10°	Referencia
EU		3446	16	62	31	52	53	51	61, 89	39	59	54	Castle <i>et al.</i> 2008
Mujeres nativas, EU		235	61	52, 59	16	62	18, 68, 45	51, 55, 72	58, 66, 81	71, 83, Cp6108	6, 11, 31, 53, 54, 73	33, 35, 39, 40, 84	Schmidt-Grimminger <i>et al.</i> 2011
Mujeres blancas, EU		246	16	59	53	39, 61, 62	18	54	51, 52, Cp6108	6, 45, 83	56, 58, 72, 73, 81	35, 40, 42, 33	Schmidt-Grimminger <i>et al.</i> 2011
EU		255	16	52	18	31, 33, 58	45	51	35	56			Hariri <i>et al.</i> 2012
Chile		1110	84, 61	16	62, Cp6108	52, 53	70	58, 71	81	51	56	31, 45, 66, 42, 83	Ferrecio <i>et al.</i> 2008
Rumania		514	16	53	51	52	18	31	Cp6108	6, 45	33	42	Ursu <i>et al.</i> 2011
Egipto		443	16	62	31, 51	52	59, 84	18, 58, 6	66, 40, Cp6108	56, 73, 26, 53, 61, 67, 70, 81, 83			Shaltout <i>et al.</i> 2014
Asia		396	52	16	58	51	18	53, 56	66	33, 68	39	84	Wong <i>et al.</i> 2012
Irlanda		175	16	18, 51	31	53	66	42	73	33	45	Cp6108	Jamison <i>et al.</i> 2009
España, Francia e Italia		311	16	31	53	58	33	51	56	59, 66	52	35	Halfon <i>et al.</i> 2013
Brasil, México, EU Hombres		3899	62	64	16	Cp6108	51	6	53	59	66	61	Vaccarella <i>et al.</i> 2011

VPH = virus de papiloma humano; EU = Estados Unidos

Prevalencia de VPH según los grupos diagnósticos a nivel mundial

Mujeres sin lesión

En el grupo clasificado como mujeres sin lesión cervical, los resultados de cada uno de los estudios a nivel mundial se muestran en el cuadro I. El genotipo de VPH encontrado con mayor frecuencia es el VPH-16, a excepción de África Central (Tanzania), en donde con mayor frecuencia se detecta el VPH-58 y el VPH-16 ocupa el quinto lugar. Es importante mencionar que el VPH-58 también es encontrado en Suecia (quinto lugar), Sudáfrica (tercer lugar) y Australia (octavo lugar).

Después de la infección con VPH-16, la frecuencia de otros genotipos de VPH es muy variable en cada una de las regiones: en Estados Unidos, Suecia y México en común predomina la presencia de los genotipos -52, -53,-54, -84 y Cp6108; el -52, el -53 y el Cp6108 también son frecuentes en Australia; mientras que en Sudáfrica predominan el -35, -33, -51 y -56. El VPH-51 se encuentra frecuentemente en México y Sudáfrica. La presencia de los VPH-62 y -70 solo se reporta en México y Suecia; mientras el VPH-31 solo se identifica en Estados Unidos, Suecia y Australia.

Mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado

En relación con los genotipos de VPH identificados en común con mayor frecuencia en el grupo de pacientes con LIEBG, en todas las regiones se encuentra en los primeros lugares el VPH-16, seguido por el VPH-51 (con menor frecuencia solo en México).

El VPH-84 se encontró en los primeros lugares en México y en Suecia, y el Cp6108 en Suecia y en Australia. Cabe resaltar que a diferencia del resto de las regiones, el VPH-42 fue el más frecuentemente encontrado en Suecia (en conjunto con el -84) y el VPH-35 en Sudáfrica. Entre los VPH que se encontraron reportados en todos los estudios para este diagnóstico fueron el VPH-18, -51, -53, -58 y -66. A excepción de Sudáfrica, los VPH-31 y -39 también se han reportado en todas las regiones en mujeres con LIEBG (cuadro I).

Mujeres con lesión intraepitelial de alto grado

Como también se puede observar en el cuadro I, en el grupo de mujeres con lesiones intraepiteliales de alto grado los genotipos de VPH que se encuentran con mayor frecuencia son más homogéneos; en todas las regiones estuvo en primer lugar el VPH-16, seguido por los VPH -31, -18, -52 y -51. De manera interesante, el VPH-35, que ocupa el tercer lugar en Sud-

africa, también se reporta en este grado de lesión en México y Estados Unidos. Es importante resaltar que el VPH-70, que se encuentra en México en tercer lugar de prevalencia, no se reporta en ninguna otra región, a excepción de Noruega, que ocupa el noveno lugar de prevalencia (cuadro I).

Mujeres con cáncer cervicouterino

En el grupo de las mujeres que ya han desarrollado CaCU, al igual que en las muestras de LIEAG, se observa un grupo más homogéneo de genotipos de VPH que se encuentran presentes en todas las regiones. El VPH-16 nuevamente es el que tiene la mayor prevalencia sobre los demás genotipos virales; posteriormente, dentro de los primeros lugares de prevalencia en todas las regiones, se encuentran los genotipos -18, -45, -31 y -35 (estos dos últimos con menor frecuencia en México y Canadá). Es importante recalcar que el VPH-52, que es el segundo más prevalente en Tailandia, ocupa el cuarto lugar en México, el tercer lugar en Canadá, el quinto lugar en Estados Unidos y el séptimo lugar en Brasil; adicionalmente, el VPH-58 se encuentra en cuarto lugar tanto en México como en Tailandia, en séptimo lugar en Brasil y Estados Unidos y en décimo lugar en Canadá. Otro genotipo también prevalente en varias regiones es el VPH-33 (a excepción de Tanzania y Arabia Saudita). Es de notable interés mencionar que en el CaCU se encuentra también reportada la presencia del VPH-39 solo en países de América, como Canadá, Estados Unidos, México y Brasil (cuadro I).

Discusión

La infección con ciertos tipos de VPH ha sido considerada como el factor de mayor riesgo para CaCU, ya que múltiples estudios han reportado que más de 99 % de las muestras con esta patología son positivas a VPH de alto potencial oncogénico.¹ En estudio previo de este grupo de trabajo (Aguilar-Lemarroy *et al*, *J Med Virol*, 2015) detectamos al 100 % de las muestras con LIEAG y CaCU infectadas con algún tipo de VPH; estudios previos realizados en México han detectado entre 95 y 98 % de casos positivos, posiblemente por la menor sensibilidad de los métodos empleados para su detección. Mientras, en citologías sin alteraciones neoplásicas detectamos un 12.36 % de infección por VPH. Estas observaciones coinciden con lo reportado mundialmente.⁶ Estudios previos realizados en población mexicana han reportado un porcentaje de infección con VPH del 10 al 12 % en mujeres sanas de la Ciudad de México, un 16.7 % en el estado de Morelos y altos porcentajes

(entre 35 y 40 %) en mujeres del sur de México.⁷ Esta discrepancia puede deberse posiblemente a que son diferentes las áreas regionales analizadas o a la sensibilidad del método de diagnóstico utilizado en el estudio, incluso podrían atribuirse a diferencias en cuanto al diagnóstico citológico.

El VPH-16 es el tipo de mayor prevalencia en todos los grupos de diagnóstico, hallazgo que ha sido también reportado por un gran número de autores a nivel mundial, así como en México. Las excepciones en las que otros genotipos de VPH fueron encontrados en primer lugar fueron: en cérvix sin lesión el VPH-58 en Tanzania,⁸ en LIEBG los VPH -42 y -84 en Suecia⁹ y el -35 en Sudáfrica.¹⁰ Sin embargo, la prevalencia de los genotipos restantes difiere dependiendo de la severidad de la lesión.

En el grupo de muestras de mujeres sin lesiones cervicales, los VPH que se encuentran presentes en las diferentes regiones son muy heterogéneos. Es de notable interés que los genotipos de VPH encontrados en mujeres mexicanas son los mismos que los identificados en genitales externos de hombres (glande, corona del pene, surco, tallo y escroto) en Estados Unidos, México y Brasil; en este reporte, los genotipos de VPH más frecuentemente encontrados fueron -62, -84, -16, Cp6108, y -51.¹¹ Aunado a esto, en un estudio abierto en mujeres chilenas, también se reportó la alta prevalencia de VPH-84, -16, -62 y Cp6108.¹²

Con respecto a los genotipos de VPH más comúnmente encontrados en las LIEBG, como se puede observar en el cuadro I, se encontró, además del VPH-16, una alta prevalencia de infección con el VPH-84 en México (Aguilar-Lemarroy *et al.*, 2015) y Suecia.⁹ Otros estudios (cuadro II) también han reportado alta frecuencia de este genotipo viral en Chile¹² y Egipto.¹³

En contraste con cualquier otra región, el genotipo más prevalente en Sudáfrica es el VPH-35, el cual se encuentra también en cuarto lugar en Suecia en muestras de LIEBG,⁹ mientras que en Estados Unidos y algunos países de Europa se encuentra poco prevalente en muestras de cérvix sin diagnóstico. En relación con el VPH-62, se encuentra dentro de los primeros cuatro lugares de prevalencia en Suecia, Sudáfrica y México (cuadro I) en este tipo de lesión; además, se ha encontrado dentro de los primeros lugares de prevalencia en algunos otros países (Chile,¹² Turquía,¹⁴ Estados Unidos,¹⁵ y Egipto¹³), a pesar de que no se especifica el grupo diagnóstico.

En cuanto al grupo con LIEAG, se encontró una prevalencia importante en México de los genotipos virales -16, -31, -18, -70 y -51. Todos ellos, a excepción del VPH-70, también han sido reportados como prevalentes en este grupo diagnóstico en Canadá,¹⁶ Estados Unidos,¹⁷ Noruega,¹⁸ Sudáfrica¹⁰ y Austra-

lia.¹⁹ Adicionalmente se han reportado en otros estudios en España,²⁰ Suiza,²¹ Portugal,²² e Irlanda.²³

En relación con el VPH-70, es de interés mencionar que este genotipo viral se ha encontrado en todos los grupos diagnóstico en mujeres mexicanas (Aguilar-Lemarroy *et al.*, *J Med Virol*, 2015); también se ha encontrado frecuentemente en Finlandia,²⁴ en la Isla Terceira,²⁵ en Dinamarca²⁶ y en Chile.¹² Dentro de los estudios encontrados que se realizaron mediante el Linear Array® HPV Genotyping Test, solo se encuentra en Suecia en el grupo de mujeres sin lesión y con lesión cervical de bajo grado⁹ y en Noruega en el grupo de mujeres con lesión cervical de alto grado,²⁷ por lo que se puede agregar que es un tipo viral común en México (Aguilar-Lemarroy *et al.*, *J Med Virol*, 2015), pero raro en otras poblaciones.

Finalmente, en el grupo de CaCU, en México los genotipos de VPH-16, -18 y -45 fueron los más frecuentemente encontrados, seguidos por el VPH-52, -58 y -39. El VPH-52 se ha reportado también dentro de los cinco primeros lugares en Canadá,¹⁶ Estados Unidos^{28,29} y Tailandia,³⁰ así como en algunos países de Asia,³¹ y en Chile.¹² Es relevante mencionar que este genotipo viral no solamente se ha reportado prevalente en CaCU, sino también en lesiones de bajo y alto grado, así como en muestras de pacientes sin lesión cervical.^{9,17,19} En relación con la prevalencia del VPH-58 se reporta en cuarto lugar tanto en México (Aguilar-Lemarroy *et al.*, 2015) como en Tailandia³⁰ en muestras de CaCU, y con menor prevalencia en Canadá, Estados Unidos y Brasil en este grupo diagnóstico (cuadro I). En diferentes tipos de lesiones cervicales se ha reportado en Suecia, Sudáfrica, Australia, Estados Unidos y Canadá (cuadro I); así como en Chile, Egipto y en algunos países europeos (cuadro II). Es importante destacar que es muy común en el Este de Asia;³¹ de hecho, en este continente los investigadores están desarrollando actualmente vacunas que incluyen protección contra este genotipo viral.³² Interesantemente, también se ha reportado que el VPH-58 es encontrado de manera frecuente en el sureste de México (Yucatán).³³ A pesar de que este genotipo está clasificado como de alto riesgo, también lo podemos encontrar en grupos de mujeres sin lesión cervical, como es el caso de Suecia, Tanzania, Sudáfrica y Australia (cuadro I). Con respecto al VPH-39, en México se encuentra en quinto lugar en muestras de CaCU; a pesar de que existen pocos reportes, se ha considerado que el VPH-39 tiene una prevalencia significativa en los Estados Unidos y Canadá;^{16,28} también se ha reportado su presencia en Brasil, aunque con una menor prevalencia.³⁴ Una observación importante es que todos estos países pertenecen al continente americano, por lo que probablemente pudiera estar implicada una variante de este genotipo más agresivo.

Otro punto importante que se debe mencionar es que el VPH-71 se encontró presente solamente en muestras de LIEGB y CaCU en población mexicana; hasta el momento no se le ha asignado a este genotipo el potencial oncogénico. Considerando que se ha reportado que la oncoproteína E6 de VPH-71 tiene la capacidad de degradar a p53 de manera eficiente³⁵ y que en población mexicana se ha encontrado una prevalencia muy similar a los VPH-33, -39 y -52 (en LIEAG) y -33, -35, y -51 (en CaCU), pudiera ser clasificado como un VPH “probablemente” carcinogénico para humanos, pero sería necesario realizar más estudios para determinar su potencial oncogénico.

Por lo que se refiere a los tipos de VPH clasificados como “probablemente” o “posiblemente” carcinogénicos, tales como VPH-26 y -67, en México no se detectó la presencia de estos genotipos virales en muestras de CaCU, por lo que consideramos que estos genotipos no están asociados con cáncer en nuestra población. Sin embargo, los VPH-66 y -70 sí fueron detectados en muestras de CaCU en mujeres mexicanas. Asimismo, del VPH-66 se encontraron muestras de Estados Unidos y Tailandia (cuadro I),

por lo que su potencial oncogénico y su contribución a la transformación deberían ser evaluados detalladamente.

Considerando otros genotipos de VPH, y sin tomar en cuenta el tipo de lesión histológica, se encontró una frecuencia muy baja en población mexicana de los VPH-6, -26, -40, -54, -55, -67, -73, -72 y -82.

Conclusiones

El análisis realizado mostró que además del VPH-16 y del -18, los genotipos -31, -33, -35, -45, -52 y -58 son muy prevalentes, especialmente en CaCU en la mayoría de las regiones geográficas, por lo que es necesario implementar estrategias de detección y prevención adecuadas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260-5.
2. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt B):1-441.
3. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
4. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, Mendoza-Rodríguez M, Taniguchi-Ponciano K, Gonzalez-Yebra B. et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican women: meta-analysis. *Infect Agent Cancer*. 2012;7(1):34.
5. Koshiol J, Dunn ST, Walker JL, Zuna RE, Schiffman M, Sherman ME et al. Reproducibility of linear array for human papillomavirus genotyping. *J Clin Microbiol*. 2013;51(2):625-8.
6. De Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N. et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-9.
7. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P. et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer*. 2001;91(3):412-20.
8. Vidal AC, Murphy SK, Hernández BY, Vasquez B, Bartlett JA, Oneko O et al. Distribution of HPV geno-
- types in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Tanzanian women. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1):20.
9. Fröberg M, Johansson B, Hjerpe A, Andersson S. Human papillomavirus ‘reflex’ testing as a screening method in cases of minor cytological abnormalities. *Br J Cancer*. 2008;99(4):563-8.
10. Marais DJ, Passmore JAS, Denny L, Sampson C, Allan BR, Williamson AL. Cervical and oral human papillomavirus types in HIV \square 1 positive and negative women with cervical disease in South Africa. *J Med Virol*. 2008;80(6):953-9.
11. Vaccarella S, Plummer M, Franceschi S, Gravitt P, Papenfuss M, Smith D. et al. Clustering of human papillomavirus (HPV) types in the male genital tract: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis*. 2011;204(10):1500-4.
12. Ferreccio C, Corvalán A, Margozzini P, Viviani P, González C, Aguilera X. et al. Baseline assessment of prevalence and geographical distribution of HPV types in Chile using self-collected vaginal samples. *BMC Public Health*. 2008;8(1):78. doi: 10.1186/1471-2458-8-78.
13. Shaltout MF, Sallam HN, Abou Seeda M, Moiety F, Hemeda H, Ibrahim A. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus among women older than 18 years in Egypt: a multicenter, observational study. *Int J Infect Dis*. 2014;29(2):26-31.
14. Demir ET, Ceyhan M, Simsek M, Gunduz T, Arlier S, Aytac R. et al. The prevalence of different HPV types in Turkish women with a normal Pap smear. *J Med Virol*. 2012;84(8):1242-7.
15. Castle PE, Gravitt PE, Solomon D, Wheeler CM, Schiffman M. Comparison of linear array and line

- blot assay for detection of human papillomavirus and diagnosis of cervical precancer and cancer in the atypical squamous cell of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion triage study. *J Clin Microbiol.* 2008;46(1):109-17.
16. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, Insinga RR, Bentley J, Escott N, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol.* 2011;83(6):1034-41.
 17. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, Carreon JD, Gravitt PE, Schiffman M, et al. Hierarchical clustering of human papilloma virus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Res.* 2010;70(21):8578-86.
 18. Halfon P, Lindemann ML, Raimondo A, Ravet S, Camus C, Khiri H, et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia using the Digene HPV genotyping LQ test. *Arch Virol.* 2013;158(6):1143-9.
 19. Stevens MP, Garland SM, Tan JH, Quinn MA, Petersen RW, Tabrizi SN. HPV genotype prevalence in women with abnormal pap smears in Melbourne, Australia. *J Med Virol.* 2009;81(7):1283-91.
 20. Mateos Lindemann ML, Sánchez Calvo JM, Chacón de Antonio J, Sanz I, Díaz E, Rubio MD, et al. Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: Importance of detecting genotype 16 and other high-risk genotypes. *Adv Prev Med.* 2011;2011:269468. doi: 10.4061/2011/269468. Epub 2010 Sep 27.
 21. Dobec M, Bannwart F, Kilgus S, Kaeppli F, Cassinotti P. Human papillomavirus infection among women with cytological abnormalities in Switzerland investigated by an automated linear array genotyping test. *J Med Virol.* 2011;83(8):1370-6.
 22. Pista A, de Oliveira CF, Lopes C, Cunha MJ. Human papillomavirus type distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and cervical cancer in Portugal: a CLEOPATRE II Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(3):500-6.
 23. Anderson L, O'Rorke M, Jamison J, Wilson R, Gavin A. Prevalence of human papillomavirus in women attending cervical screening in the UK and Ireland: new data from northern Ireland and a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2013;85(2):295-308.
 24. Louvanto K, Rintala MA, Syrjanen KJ, Grenman SE, Syrjanen SM. Incident cervical infections with high- and low-risk human papillomavirus (HPV) infections among mothers in the prospective Finnish Family HPV Study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:179.
 25. Dutra I, Santos MR, Soares M, Couto AR, Bruges-Armas M, Teixeira F, et al. Characterisation of human papillomavirus (HPV) genotypes in the Azorean population, Terceira island. *Infect Agent Cancer.* 2008; 3:6.
 26. Nielsen A, Iftner T, Norgaard M, Munk C, Junge J, Kjaer SK. The importance of low-risk HPV infection for the risk of abnormal cervical cytology/histology in more than 40 000 Danish women. *Sex Transm Infect.* 2012;88(8):627-32.
 27. Sjøeborg KD, Trope A, Lie AK, Jonassen CM, Steinbakk M, Hansen M, et al. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1):29-34.
 28. Wentzensen N, Schiffman M, Dunn T, Zuna RE, Gold MA, Allen RA, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants. *Int J Cancer.* 2009;125(9):2151-8.
 29. Hariri S, Steinau M, Rinas A, Gargano JW, Ludema C, Unger ER, et al. HPV genotypes in high grade cervical lesions and invasive cervical carcinoma as detected by two commercial DNA assays, North Carolina, 2001–2006. *PLoS One.* 2012;7(3):e34044. doi: 10.1371/journal.pone.0034044. Epub 2012 Mar 29.
 30. Siriaungkul S, Suwiwat S, Settakorn J, Khunamornpong S, Tungsinsmunkong K, Boonthum A, et al. HPV genotyping in cervical cancer in Northern Thailand: adapting the linear array HPV assay for use on paraffin-embedded tissue. *Gynecologic Oncology.* 2008;108(3):555-60.
 31. Wong OG, Lo CK, Chow JN, Tsun OK, Szeto E, Liu SS, et al. Comparison of the GenoFlow human papillomavirus (HPV) test and the Linear Array assay for HPV screening in an Asian population. *J Clin Microbiol.* 2012;50(5):1691-7.
 32. Zhang T, Xu Y, Qiao L, Wang Y, Wu X, Fan D, et al. Trivalent Human Papillomavirus (HPV) VLP vaccine covering HPV type 58 can elicit high level of humoral immunity but also induce immune interference among component types. *Vaccine.* 2010;28(19):3479-87.
 33. González-Losa Mdel R, Rosado-Lopez I, Valdez-González N, Puerto-Solis M. High prevalence of human papillomavirus type 58 in Mexican colposcopy patients. *J Clin Virol.* 2004;29(3):202-5.
 34. De Oliveira CM, Fregnani JH, Carvalho JP, Longatto-Filho A, Levi JE. Human papillomavirus genotypes distribution in 175 invasive cervical cancer cases from Brazil. *BMC Cancer.* 2013 Jul 24;13:357. doi: 10.1186/1471-2407-13-357.
 35. Fu L, Van Doorslaer K, Chen Z, Ristriani T, Masson M, Trave G, et al. Degradation of p53 by human Alphapapillomavirus E6 proteins shows a stronger correlation with phylogeny than oncogenicity. *PLoS One.* 2010 Sep 17;5(9). pii: e12816. doi: 10.1371/journal.pone.0012816.