

# Frecuencia y distribución de genotipos del virus del papiloma humano en mujeres atendidas en hospitales públicos de Culiacán, Sinaloa

Frequency and distribution of human papillomavirus genotypes in women treated in public hospitals in Culiacan, Sinaloa.

Osuna-Espinoza, G.E.<sup>1\*</sup>, Méndez-Martínez, R.S.<sup>2\*</sup>, Durán-Pérez, S.A.<sup>1</sup>, Báez-Flores, M.E.<sup>1</sup>, Vázquez-Vega, S.<sup>3</sup>, Osuna-Ramírez, I.<sup>1</sup> y Rendón-Maldonado, J.G.<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigaciones en Salud Pública "Dra. Kaethe Willms", Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Josefa Ortiz de Domínguez y Av. de las Américas S/N, Burócratas, Culiacán, Sinaloa 80010. <sup>2</sup>Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San Fernando #82, Tlalpan, 2do piso, Torre de Investigación Básica, 14080, Ciudad de México. <sup>3</sup>Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Av. Doctores 330, Cuauhtémoc, 06720, Ciudad de México.

## RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH), el principal factor de riesgo del cáncer cervicouterino (CaCu), es el cuarto cáncer más común en mujeres en México. Existen varios genotipos del VPH clasificados en virus de alto o bajo riesgo (VPH-AR, VPH-BR) oncogénico. En Sinaloa existe poca información sobre genotipos virales circulantes entre la población femenina. El objetivo del trabajo fue estimar la prevalencia, distribución de genotipos e infecciones múltiples de VPH en mujeres sinaloenses. Estudio descriptivo, transversal, observacional y prospectivo. Se recolectaron muestras de endo-exocérvix de mujeres sinaloenses que acudieron a consulta durante febrero 2023 a febrero 2024 al Hospital de la Mujer, la Unidad de Especialidades Médicas de Detección y Diagnóstico de Cáncer de Mama (UNEME DEDICAM) y al Instituto Sinaloense de Cancerología. Se extrajo el ADN y fue analizado para identificar genoma viral mediante PCR. Los resultados muestran que la edad promedio de las mujeres participantes fue de 41.4 años (IC95%: 38.6-44.2). El inicio de vida sexual en promedio fue 18.6 años (IC95%: 17.6-19.6). La prevalencia de infección por VPH fue de 33.3%. De las 21 mujeres VPH+, el 52.4% de sus parejas también desarrollaron esta infección. La distribución porcentual de infección por genotipos fue de 85% para VPH16, 30% para VPH11 y 20% para VPH81. El 90% de las mujeres infectadas por VPH tuvo infección múltiple ( $p=0.026$ ). En el análisis de concordancia el genotipo VPH 16, que fue el más prevalente, tiene concordancia estadísticamente significativa con los genotipos VPH31, -39, -52, -58 y -59.

**Palabras clave:** Cáncer cervical, Infección por VPH, Infección múltiple, PCR.

## ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is considered the main risk factor for cervical cancer (CaCu), which is the fourth most common cancer in women. There are several genotypes of HPV which are classified as high or low oncogenic risk viruses (HR-HPV, BR-HPV). In Sinaloa there is little information on the viral genotypes circulating in the female population. The aim of this study was to estimate the prevalence, genotype distribution and multiple HPV infections in Sinaloa women. This is a descriptive, cross-sectional, observational and prospective study. Samples of endo-exocervix were collected from women who attended for consultation during February 2023 to February 2024 at the Hospital de la Mujer, the Unidad de Especialidades Médicas de Detección y Diagnóstico de Cáncer de Mama (UNEME DEDICAM) and the Instituto Sinaloense de Cancerología. DNA was extracted and subsequently analyzed to identify the viral genome by PCR. The results show that the average age of female participants was 41.4 years (95%CI: 38.6-44.2). The average sexual debut was 18.6 years (95%CI: 17.6-19.6). The prevalence of HPV infection was 33.3%. Of the 21 women who had HPV, 52.4% of their partners also developed HPV infection. The percentage distribution of infection by viral genotype was 85% for HPV16, 30% for HPV11, and 20% for HPV81. Ninety per cent of HPV-infected women had multiple infections ( $p=0.026$ ). Concordance analysis showed that HPV genotype 16, which was the most prevalent genotype, had statistically significant concordance with HPV genotypes 31, -39, -52, -58 and -59.

**Keywords:** Cervical cancer, HPV infection, Multiple HPV infection, PCR.

\*Autor de correspondencia: José Guadalupe Rendón Maldonado

Email: [jrendonm@uas.edu.mx](mailto:jrendonm@uas.edu.mx)

ORCID ID: [0000-0002-9823-6913](https://orcid.org/0000-0002-9823-6913)

Registro ORCID Autores: OE: [0009-0007-1399-1543](https://orcid.org/0009-0007-1399-1543); MM: [0000-0002-8310-6796](https://orcid.org/0000-0002-8310-6796); DP: [0000-0002-1009-2020](https://orcid.org/0000-0002-1009-2020);

ME: [0000-0003-1389-3568](https://orcid.org/0000-0003-1389-3568); SV: [0000-0001-7544-0906](https://orcid.org/0000-0001-7544-0906); IO: [0000-0002-4419-0710](https://orcid.org/0000-0002-4419-0710);

Revista online: <https://revistas.uas.edu.mx/index.php/QBU/index>

## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH), pertenece a la familia Papillomaviridae, que son virus ADN de doble cadena circular, en la que se han clasificado más de 200 genotipos virales distribuidos en el reino animal; sin embargo, sólo algunos infectan al ser humano (Ochoa Carrillo, 2014; Fournier Pérez, 2013). El genoma de estos virus se compone de 3 regiones, la región LCR (región larga de control) que participa en el control de la replicación viral, la región de genes tempranos (E, del inglés early), conformada por genes que codifican para proteínas tempranas no estructurales (E-1 a E7); y la región de los genes tardíos que codifican para proteínas estructurales (L1 y L2) que forman la cápside viral cuyas secuencias de genes son altamente conservadas en todos los genotipos de VPH (Félix Beltrán, 2014).

Para facilitar el estudio del VPH, se han clasificado en virus de alto riesgo (VPH-AR y de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR). Los de alto riesgo se asocian directamente con el cáncer cervicouterino (CaCu), así como con cáncer de cabeza y cuello, cáncer de garganta, de pene, de vulva y de ano (OMS, 2023, OMS, 2024; Sendagorta et al., 2019). Esta particularidad oncogénica se fundamenta en la capacidad de los VPH-AR que se integran en el genoma de la célula hospedera. Se ha descrito que las oncoproteínas tempranas E6 y E7 virales intervienen en la oncogénesis; mientras que los virus de bajo riesgo sólo se limitan a lesiones verrugas de la piel que no desarrollan cáncer, debido al menos en parte, a que el genoma viral no se integra al genoma de la célula hospedera, sino que permanece como ADN episomal dentro de la célula (Félix Beltrán, 2014; Lelo de Larrea et al., 2012). Desde principios de los años 90's, se describió el proceso carcinogénico del VPH y se ha reportado que el mecanismo está mediado por las oncoproteínas E6 y E7, las cuales inhiben los supresores de tumores mediante inactivación de p53 y el complejo pRB-E2F (factor de elongación 2, del genoma celular, respectivamente (Sendagorta et al., 2019; Hausen, 1976). El supresor de tumor p53 es uno de los coordinadores de la señalización celular. Generalmente este supresor se encuentra en bajos niveles y transcripcionalmente inactivo, cuando ocurre un daño celular se incrementan las concentraciones de p53 y la activación de la vía post-traduccional, lo que conduce hacia una vía de reparación del ADN, por su parte E7 interrumpe el complejo pRB-E2F que desregula la proliferación celular. En caso de daño severo, se detiene el ciclo celular y toma la vía de apoptosis para eliminar células dañadas. El mecanismo por el que los VPH inhiben a p53 se debe a que la oncoproteína E6 viral induce la

degradación por la formación de un complejo con la proteína ubiquitina ligasa E3 (Felix Beltran, 2014). Por su parte, la oncoproteína E7 es la encargada de la desregulación y proliferación del ciclo celular, además aumenta la inestabilidad genómica y promueve la acumulación de anomalías cromosómicas, en conjunto crean un entorno favorable para la transformación de las células epiteliales, esta oncoproteína inhibe la unión de pRB con el factor de transcripción E2F, esta unión es la encargada de detener el ciclo celular, por consecuencia cuando E7 bloquea la unión las células proliferan sin control, formándose un acumulo de células. (Sendagorta et al., 2019; Beltrán Lissabet, 2014).

La infección por el VPH es considerada el principal factor necesario, más no suficiente para el CaCu, el cual es el cuarto cáncer más común en mujeres en el mundo, y se han descrito diversos factores de riesgo como el genotipo de VPH-AR, la carga viral por unidad celular y la persistencia de infección múltiple (Hausen, 1976). Adicionalmente, se han reportado factores ambientales como el uso de anticonceptivos hormonales durante 5 o más años, el número de embarazos a término, tabaquismo, la edad de inicio de vida sexual, presencia de coinfecciones y deficiencias nutricionales. El factor nutricional es uno de los más importantes debido a que deficiencias del estado nutricional disminuye la capacidad de respuesta del sistema inmunológico y permite que el virus continúe la replicación lo que evita la regresión o eliminación de la infección viral (Ochoa Carrillo, 2014).

Actualmente, la infección por VPH es un problema de salud pública mundial, por lo que es importante contar con un monitoreo de la progresión de la infección, mediante un diagnóstico y tratamiento oportunos, antes de que se desarrolle la aparición de lesiones premalignas con el consecuente CaCu. En México, es el segundo cáncer más frecuente después del cáncer de mama, y en el mundo es el cuarto cáncer con mayor prevalencia (OMS, 2023). Está ampliamente descrito que el desarrollo de la malignidad se basa en los genotipos del VPH-AR, así como las lesiones intraepiteliales escamosas precursoras (Ili et al., 2024). Debido a lo anterior, el estudio del genotipado viral es imprescindible para conocer sus implicaciones pronósticas, ya que del genotipo viral dependen factores como la gravedad de la infección (Hausen, 1976). Además, este tipo de estudios permite contar con un panorama epidemiológico de la infección, y evaluar los efectos de las actuales vacunas disponibles en México (Chacón et al., 2007), por lo que el objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia, distribución de genotipos, e infecciones múltiples de VPH en mujeres sinaloenses que acuden a los centros de salud de Culiacán, Sinaloa, México.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Estudio científico de carácter descriptivo, transversal, observacional y prospectivo. Se incluyeron todas las mujeres que acudieron al Hospital de la Mujer, UNEME o al Instituto Sinaloense de Cancerología de febrero de 2023 a febrero de 2024 para realizarse la citología vaginal como medida preventiva de CaCu, y que cumplieron con los criterios de selección y firmaron la carta de consentimiento informado. Los criterios de selección fueron los siguientes: Criterios de inclusión, mujeres sinaloense mayores de 18 años, que acudieron a uno de los centros de salud, que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado; Criterios de exclusión, mujeres nacidas fuera de Sinaloa, mujeres con histerectomía, y Criterios de eliminación, mujeres con datos incompletos necesarios para el cumplimiento de los objetivos o cantidad y calidad de muestra insuficiente.

Las muestras fueron tomadas mediante un raspado exo- y endo-cervical, con ayuda de un citobrush estéril, se realizó un raspado en el orificio endocervical rotándolo a 360° para posteriormente guardarlo en solución amortiguadora de fosfatos (PBS 1x) con pH de 7.4 para su posterior análisis en el laboratorio.

### EXTRACCIÓN DE ADN

Se llevó a cabo utilizando un kit de columna siguiendo las instrucciones del fabricante (Jena Bioscience). La muestra fue utilizada para recuperar las células mediante centrifugación y a la pastilla celular se le adicionaron 300  $\mu$ L de solución de lisis y 2  $\mu$ L de ARNasa. Se agitó con vórtex durante 30 segundos y se incubó a 60°C durante 5 min. Se añadieron 8  $\mu$ L de Proteinasa K (25 mg/mL) y se mezcló por pipeteo. Finalmente se incubó la muestra a 60 °C durante 10 min y se centrifugó a 10,000 x g durante 5 min. El sobrenadante se transfirió a un tubo nuevo y se añadió 500  $\mu$ L de etanol. Posteriormente, se utilizó una columna en tubo de 2 mL y se añadió 100  $\mu$ L del amortiguador de activación en la columna. Se centrifugó a 10,000 x g durante 30 s desechando el flujo. Se utilizaron 600  $\mu$ L de solución ADN-Binding directamente en la columna y se centrifugó durante 1 min a 10,000 x g. Se añadieron 500  $\mu$ L de amortiguador de lavado en la columna y se centrifugó durante 30 s a 10,000 x g (Dairawan y Shetty, 2020). El ADN recuperado fue cuantificado mediante el equipo EPOCH en el Laboratorio 9 "Virus y Cáncer" del Instituto Nacional de Cancerología. Se tomó un 1  $\mu$ L de ADN para su

medición a una absorbancia de 260/280nm para verificación de pureza y concentración.

### AMPLIFICACIÓN DEL GEN CONSTITUTIVO DE $\beta$ -GLOBINA HUMANA

Se utilizó el gen de  $\beta$ -globina como control interno de calidad, para verificar la integridad del ADN, por medio de la amplificación de un fragmento del gen que genera un producto de PCR de 280 pares de bases. Se utilizaron los iniciadores: GH20 (5'GAAGAGCCAAGGACAGGTAC3') y PC04 (5'CAACTTCATCCACGTTCCACC3') (Tewari *et al.*, 1996), en una mezcla de reacción con los siguientes reactivos: 6  $\mu$ L de amortiguador de reacción 10x; 3  $\mu$ L de dNTPs (2 mM), 3.6  $\mu$ L de MgCl<sub>2</sub> (1.5 mM), 0.6  $\mu$ L de PC04 (10 mM), 0.6  $\mu$ L de GH20 (10 mM), 0.2  $\mu$ L de TaqGold 1 U. Una vez realizada la mezcla en los microtubos se utilizaron las siguientes condiciones: un ciclo de activación de la enzima Taq Gold a 94 °C durante 7 min, 38 ciclos de desnaturalización a 94 °C durante 30 s, alineamiento a 55 °C durante 30 s, elongación a 72 °C durante 30 s y un último ciclo a 72 °C durante 7 min.

### AMPLIFICACIÓN DE GENOMA VIRAL (GP5+ y GP6+)

La amplificación de la región L1 de VPH mediante los primers GP se llevó a cabo para identificar la presencia de VPH mediante PCR. Se realizó una mezcla con los siguientes reactivos: 6  $\mu$ L de amortiguador de reacción 10x, 3 $\mu$ L de dNTPs, 3 $\mu$ L de MgCl<sub>2</sub>, 0.6  $\mu$ L de GP5+, 0.6 $\mu$ L de GP6+ y 0.2  $\mu$ L de TaqGold. Las secuencias que se utilizaron fueron las siguientes: GP5+ (5'TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC3') y GP6+ (5'GAAAAATAAACTGTAATCATATTC3') (Sepúlveda *et al.*, 2006). Se utilizaron controles positivos de ADN de células HeLa y para el control negativo agua inyectable sin ADN. Las condiciones utilizadas para la reacción fueron las siguientes: un ciclo de activación de la enzima Taq Gold a 95 °C durante 7 min, 35 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 35 s, alineamiento a 48 °C durante 35 s, elongación a 72 °C durante 40 s y un último ciclo a 72 °C durante 10 min.

### ELECTROFORESIS EN GELES DE AGAROSA

Se preparó un gel de agarosa al 1.5% en amortiguador TAE (Tris-Acetato-EDTA) 1X, usado en electroforesis en gel de agarosa para separar ácidos nucleicos. Se añadieron a cada pozo 3  $\mu$ L del amortiguador de corrida (5X Green Flexi Buffer) según el número de muestras y se añadió 5  $\mu$ L de ADN, para nuestros controles positivos se utilizó ADN de células HeLa y

para el control negativo agua inyectable sin ADN. Se programó a un voltaje de 85 voltios durante 35 minutos con un amperaje de 115.

### GENOTIPIFICACIÓN DEL VPH

La genotipificación se realizó utilizando el equipo “Ampliquality HPV-TYPE Express v.3.0” el cual identifica 40 genotipos de VPH de bajo y alto riesgo. Se preparó la PCR con 20  $\mu$ L de HPV-TYPE Express mix + 5  $\mu$ L de ADN, las condiciones fueron las siguientes: Un ciclo de activación de la enzima Taq Gold a 94 °C durante 12 min, 50 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 30 s, alineamiento a 50 °C durante 30 s, elongación a 72 °C durante 30 s y un último ciclo a 72 °C durante 5 min (Méndez-Martínez *et al.*, 2020).

Para poder visualizar los genotipos se utilizaron las tiras del kit colocándolas en la bandeja del equipo y se añadió a cada tira 20  $\mu$ L de DEN solution + 10  $\mu$ L del producto de amplificación, se sometieron a un ensayo de hibridación de líneas inversas, las condiciones fueron las siguientes: 1 ciclo con HYB-1 solución a 42 °C durante 60 min, 1 ciclo con COND + solución durante 15 min, 2 ciclos con RIN solution durante 2 min, 1 ciclo con NBT/BCIP solution durante 5 min y un ciclo con STOP solution durante 2 min. Posteriormente con ayuda de una hoja de interpretación incluida en el kit se identificaron los genotipos virales.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenidos los datos, fueron organizados mediante cuadros y gráficas que mejor representaron la información. Para las variables cualitativas, se calcularon frecuencias, porcentajes e intervalos de confianza del 95% (IC95%); mientras que para las variables cuantitativas se estimaron medidas de tendencia central (media, mediana), medidas de posición (percentil 25 o cuartil 1 y percentil 75 o cuartil 3) e IC95%. Para verificar el cumplimiento de los objetivos se utilizó el estadístico de prueba Z (prueba de hipótesis acerca de una proporción poblacional). El coeficiente de concordancia Kappa fue calculado entre pares de genotipos de VPH. La distribución porcentual de VPH por características sociodemográficas fue probada usando el estadístico Ji- cuadrada de Pearson. Un valor p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el software estadístico Stata Intercooled versión 13.1.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

La edad promedio de las mujeres participantes en el presente estudio fue de 41.4 años, estimación que coincide con reportes previos en grupos de estudio similar con una media de 41.1 años (Lozano *et al.*, 2015). Más de la tercera parte (35%) de las participantes previamente tuvieron alguna ITS a lo largo de su vida sexual, aunque usualmente la frecuencia es mayor (80%), las participantes encuestadas desconocen o no recuerdan si tuvieron algún episodio de ITS (Frontanilla *et al.*, 2021). Respecto a la escolaridad, el 30% de las mujeres contaban con el nivel secundaria, seguido de preparatoria (n= 17, 28.3%) (Figura 1). En relación con la ocupación, la mayoría eran ama de casa (n= 38, 63.3%); mientras que el 33.3% refirió ser empleada. Tanto el nivel de escolaridad, como la ocupación son variables importantes pues se relacionan con aspectos sociodemográficos de la población, por lo que a mayor grado de escolaridad y mejores ingresos se espera que haya un mejor manejo y control de infecciones de este tipo (Sendagorta *et al.*, 2019). Otra variable no menos importante es el inicio de vida sexual (Medina *et al.*, 2018). En este estudio se reporta que la edad promedio de nuestras participantes fue a los 18.6 años (IC95%: 17.6-19.6). Dos de las mujeres refirieron haber iniciado su vida sexual a los 14 años; sin embargo, una mujer inició a los 36 años. La mediana del número de parejas sexuales entre las mujeres fue de 2 parejas (percentil 25 = 1 y percentil 75 = 3). El 43.3% (n= 26) refirieron sólo tener una pareja sexual (Figura 1). La edad de la menarca referida fue a la edad de 12.8 años (IC95%: 12.4-13.2) y el número de partos promedio fue de 2.5 hijos (IC95%: 2.2-2.9). Esto refleja un grupo de estudio de mujeres en edad productiva y reproductiva con un nivel de escolaridad de secundaria y preparatoria, y principalmente amas de casa.

Respecto a otras variables analizadas, el 30% (n= 18) refirió tener al menos un aborto. El 55% (n= 33) indicó haber usado el dispositivo intrauterino (DIU) en algún tiempo de su vida. El 21.7% (n= 13) señaló haber usado anticonceptivos orales y el 38.3% (n= 23) dijo haber utilizado condón. El 40% (n= 24) refirió usar jabón íntimo mismo porcentaje que dijo haber usado tampones, de las cuales el 18.3% (n= 11) indicó haber usado tampones y jabón íntimo. Adicionalmente, el 35% (n= 21) indicó haber presentado infección de transmisión sexual (ITS). De las 21 mujeres que presentaron ITS, el 52.4% (n= 11) de sus parejas también desarrollaron esta infección. El 6.7% (n= 4) de las mujeres entrevistadas

manifestaron haber tenido una cirugía urogenital. El 30% (n= 18) manifestó haber tenido quistes y/o tumores. El 21.7% (n= 13) presentó vaginitis bacteriana. La presencia de diabetes fue referida en el 10% (n= 6) de las participantes; sin embargo, ninguna de estas variables se relacionó con la infección por VPH.

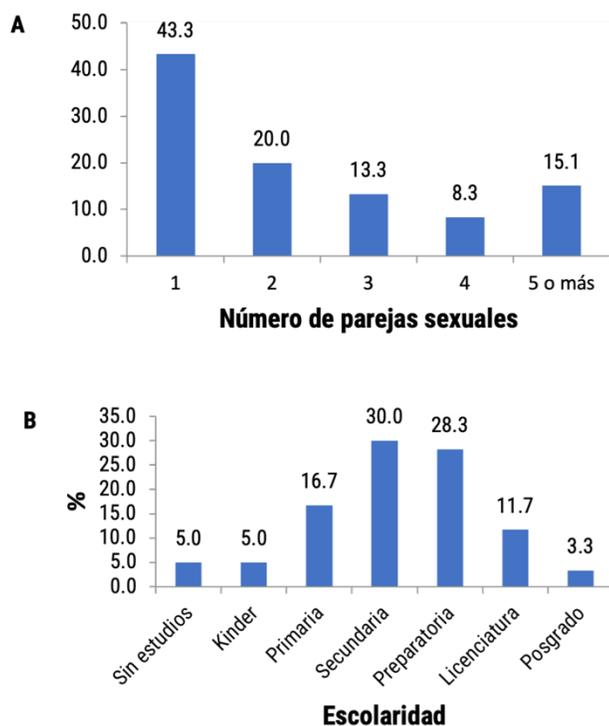


Figura 1. Número de parejas sexuales y grado de escolaridad de las mujeres participantes. A) Distribución porcentual de las participantes según número de parejas sexuales. La mayoría de las mujeres (43.3%) refirieron haber tenido una pareja sexual mientras que el porcentaje más bajo (8.3%) refirieron tener cuatro parejas sexuales. B) El nivel de escolaridad reportado fue de secundaria, que coincide con la media nacional. Seguido por el nivel de preparatoria, la escolaridad con menor porcentaje de frecuencia (3.3%) se obtuvo en mujeres que contaban con posgrado.

## IDENTIFICACIÓN DE GENOMA VIRAL

La prevalencia de infección por VPH en este grupo de mujeres fue de 33.3% (n= 20) (Figura 2 y 3). El 23.3% (n= 14) del total de las mujeres refirió contar con la vacuna anti-VPH; sin embargo, el 15% (n= 3) de las mujeres infectadas por VPH refirió estar vacunada, por lo que la evaluación de la eficacia de la vacuna es un tema que debe analizarse con detalle.

La infección por VPH es considerada el agente etiológico de una de las ITS's más comunes en el mundo, tanto en hombres como en mujeres.

Revista online: <https://revistas.uas.edu.mx/index.php/OBU/index>

Estimaciones del Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos reportan alrededor de 43 millones de infecciones por VPH (CDC, 2023) alrededor del mundo. Ili et al. (2024) realizaron un estudio en Chile relacionado a esta infección cuyo resultado muestra una prevalencia de infección del 36% por VPH (Ili et al., 2024); mientras que en otro estudio realizado en el área metropolitana del Valle de México se estimó una prevalencia de VPH del 9% mediante PCR (Heredía Caballero et al., 2017). Ambas prevalencias distan de la reportada en nuestro estudio (33.3%), lo que confirma la variabilidad de los datos debido, al menos en parte a las distintas poblaciones estudiadas, y en consecuencia es un problema de salud pública que debe ser atendido con el fin de identificar factores de riesgo modificables para disminuir el problema de salud (Chacón et al., 2007). Sin embargo, según reportes de la Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, en México la prevalencia de VPH en mujeres con citología normal se ha estimado de 9.1 al 40.9%, por lo cual nuestros resultados se encuentran dentro del rango estimado y quizá tengan relación con la heterogeneidad de la población mexicana (Juárez González et al., 2020) ya que en previos reportes por nuestro grupo de investigación se ha estimado una prevalencia de infección del 52% entre mujeres sinaloenses con citología vaginal normal de clínicas de Mazatlán (Centro de Salud), Culiacán (IMSS 046) y Guasave (IMSS 032) (Camacho-Ureta et al., 2018).

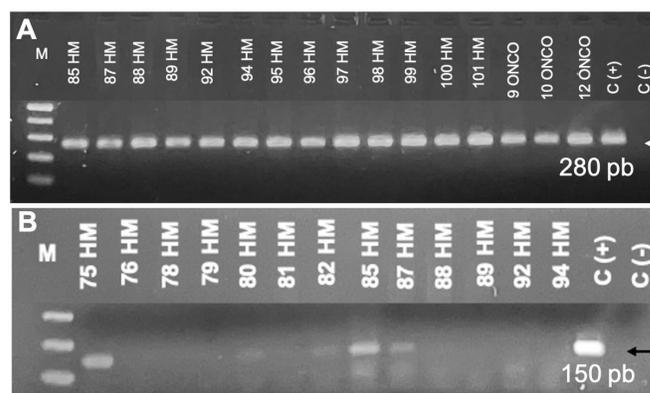


Figura 2. Integridad del ADN e identificación de infección por VPH. A) Electroforesis en geles de agarosa que muestran la amplificación de un fragmento de 280 pb del gen  $\beta$ -globina humana como control interno de reacción. M=marcador de 100 pb, C(+)= Control positivo, y C(-)= Control negativo (agua inyectable sin ADN). B) Electroforesis en agarosa de los productos de PCR de la amplificación de genoma viral mediante oligos GP5+/GP6+. M=marcador de 100 pb, C(+)= Control positivo (ADN de células HeLa), y C(-)= Control negativo (agua inyectable sin ADN).

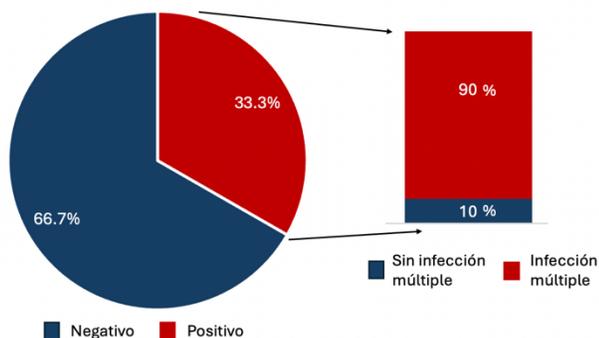


Figura 3. Infección por VPH y distribución porcentual de las participantes con infección múltiple. Se muestra que el 90% de las mujeres positivas a la infección por VPH (33%) tuvieron infección múltiple.

### GENOTIPIFICACIÓN DE VPH

La distribución porcentual de los genotipos virales de alto riesgo identificados entre las mujeres participantes se muestra en la tabla 1. Entre los genotipos virales de bajo riesgo, el VPH-11 fue el de mayor prevalencia (30%), seguido por VPH-81 (20%). Para los genotipos clasificados como de probable alto riesgo, los de mayor proporción fueron VPH-66 y VPH-67 en un 25 y 20%, respectivamente. En cuanto a los genotipos de alto riesgo la distribución fue VPH16 (85%) (Cuadro 1), el cual es un genotipo de alto riesgo fue más frecuente en pacientes con edades entre 36 y 55 años (35.9%) junto con los VPH 31, VPH 58, VPH 59 con excepción del VPH 39 que se presentó en pacientes de 18 a 35 años. Con respecto a la escolaridad, el VPH16 fue más frecuente entre las participantes profesionistas (44.4%), y la infección múltiple más común entre este grupo de mujeres fue por genotipos VPH6, VPH66 y VPH70. Para los VPH de bajo y probable alto riesgo fue más frecuente en aquellas mujeres que refirieron tener tres o más parejas sexuales (Tabla 2). En ningún caso la distribución del genotipo de VPH fue asociado con las características sociodemográficas,  $p < 0.05$ .

De las 60 mujeres sinaloenses, que acudieron al Hospital de la Mujer, UNEME o al Instituto Sinaloense de Cancerología, 20 resultaron positivas a VPH, de las cuales el 90% (n= 18) tuvieron infección múltiple. En previos estudios realizados en la región, se ha reportado una prevalencia de infección por VPH de 57.4% (Benítez-Bueno, 2016) por lo que es común que se presente variación en la frecuencia y distribución de genotipos circulantes a lo largo de distintos períodos de tiempo. El genotipo de alto

riesgo identificado por Benítez-Bueno (2016) fue el VPH-16 concordando con nuestros resultados, y al evaluar las infecciones múltiples de 2 o más genotipos de VPH tuvo un porcentaje de 72.7%, menor al reportado en el presente estudio respecto al porcentaje del 90% de infección múltiple (Benítez-Bueno, 2016). Esto puede deberse a que la prevalencia de virus circulantes durante distintos períodos de tiempo es variable, lo cual representa un reto para la evaluación de la eficacia de los programas actuales de vacunación.

Tabla 1. Distribución porcentual de los genotipos virales de las 20 pacientes VPH-AR positivas.

VPH genotipos	Porcentaje	Intervalo de confianza del 95%	
		Límite inferior	Límite superior
16	85.0	62.1	96.8
18	5.0	0.1	24.9
31	25.0	8.7	49.1
35	5.0	0.1	24.9
39	20.0	5.7	43.7
45	5.0	0.1	24.9
51	10.0	1.2	31.7
52	10.0	1.2	31.7
56	10.0	1.2	31.7
58	30.0	11.9	54.3
59	25.0	8.7	49.1

Es importante destacar que sobre el VPH-90, de riesgo desconocido se identificó mediante la metodología empleada en este estudio una prevalencia del 15% (Cuadro 7). Este genotipo ha sido poco estudiado, por lo que se carece de información y se desconoce el riesgo oncogénico pues es raramente reportado. Quiroga-Garza et al. en el año 2013, calcularon una prevalencia, distribución y asociación de este genotipo a lesiones cervicales o cáncer en mujeres. El 4% (n= 32) de su población que acudieron a su atención las cuales iban referidas con una citología

Tabla 2. Distribución de infección por VPH-AR y variables sociodemográficas.

Característica	Genotipo de VPH/Casos (%)					
	16	31	39	58	59	
Edad	18 – 35	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
	36 – 55	14 (35.9)	4 (10.3)	2 (5.1)	5 (12.8)	4 (10.3)
	56 - más	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Escolaridad	Sin estudios	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Primaria	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
	Secundaria	5 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (5.6)
	Preparatoria	4 (23.5)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
	Profesional	4 (44.4)	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
Ocupación	Empleada	6 (28.6)	3 (14.3)	1 (4.8)	3 (14.3)	2 (9.5)
	Ama de casa	11 (28.2)	2 (5.1)	3 (7.7)	3 (7.7)	3 (7.7)
Número de parejas sexuales	1	6 (23.1)	3 (11.5)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.5)
	2	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	10 (45.5)	2 (9.1)	3 (13.6)	4 (18.2)	2 (9.1)
Total	17 (28.3)	5 (8.3)	4 (6.7)	6 (10.0)	5 (8.3)	

no contaba con este genotipo y la mujer restante tenía infección múltiple con un portador del genotipo VPH-90. El 100% tenían infección múltiple. Estos autores, también mencionan que este genotipo se ha encontrado en mujeres latinas y llegan a la conclusión que este genotipo no produce alguna lesión estando solo; sin embargo, al estar presente con otros genotipos puede incrementar el riesgo de complicaciones (Quiroga-Garza *et al.*, 2013).

Lozano *et al.* (2015) realizaron un análisis de las coinfecciones por VPH, las muestras fueron recolectadas del 2008 al 2011, y se determinó que el 31.6% presentaron coinfección del total de las citologías positivas para VPH con lesiones de bajo y alto grado, así como lesiones con significado incierto e inflamación (Lozano *et al.*, 2015); estos resultados no se asemejan a los de este estudio donde el 90% de las muestras positivas a VPH tuvieron infección múltiple, por otro lado Deluca *et al.* (2004) reportaron un 14.7% de infecciones múltiples en sus muestras positivas (Deluca *et al.*, 2004) por ende podemos deducir que estos estudios no coinciden en los porcentajes de infecciones múltiples (Chacón *et al.*, 2007). En resumen, es necesario llevar a cabo más estudios sobre este padecimiento y determinar el por qué se tiene tanta variabilidad en las proporciones de este problema de salud pública.

#### ANÁLISIS DE CONCORDANCIA DE GENOTIPOS DE VPH

Con el propósito de determinar si la presencia de algún genotipo del VPH involucra la presencia de un segundo genotipo, se calculó el coeficiente de concordancia de Kappa, además, se estimaron los porcentajes de concordancia y el valor *p* para evidenciar si la concordancia es estadísticamente significativa. Para este análisis se consideró a las 60 mujeres participantes, se evidenció que el genotipo VPH16 tiene una concordancia, estadísticamente significativa, con los genotipos VPH31 (concordancia del 80%, Kappa de 0.3739 y *p*=0.0001), VPH39 (concordancia del 78.3%, Kappa=0.3060 y *p*=0.0005), VPH52 (concordancia del 75.0%, Kappa=0.1604 y *p*=0.0111), VPH58 (concordancia del 81.8%, Kappa=0.4388 y *p*=0.0000) y VPH59 (concordancia del 76.7%, Kappa=0.2696 y *p*=0.0037). Cabe mencionar que aun cuando el porcentaje de concordancia es mayor del 80%, se refleja una probabilidad estadística, sin que necesariamente sea estadísticamente significativa, como se observa con la infección múltiple entre los genotipos VPH31 y VPH45. De la misma manera se puede observar con el resto de los genotipos de alto riesgo, probable alto riesgo y bajo riesgo (Tabla 3).

#### CONCLUSIONES

Se reporta una prevalencia de la infección por VPH en el 33.3% de las mujeres sinaloenses, que acudieron al Hospital de la Mujer, UNEME DEDICAM o al Instituto Sinaloense de Cancerología, de las cuales el 90% tuvieron infección múltiple.

Los genotipos de bajo riesgo identificados en la población de estudio fueron VPH-11 (30%) y VPH-81 (20%); mientras que los genotipos clasificados como probable alto riesgo fueron VPH-66 y VPH67 (25 y 20%, respectivamente). El principal genotipo de alto riesgo fue VPH-16 (85%).

El genotipo VPH 16 tuvo concordancia estadísticamente significativa con los genotipos VPH 31, VPH 39, VPH 52, VPH 58 y VPH 59. Para futuras investigaciones se puede investigar si existe alguna relación entre estos genotipos y si presentan algún factor para la progresión de las lesiones del cuello uterino.

#### AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las voluntarias participantes en el estudio, así como a las facilidades otorgadas para realizar el muestreo al Dr. José Arturo Figueroa Camacho, director del Hospital de la Mujer, y al Dr. Joel Murillo Llanes. El proyecto se realizó con fondos institucionales PROFAPI-UAS (2022/A-033), y fondos de la empresa Análisis Delia Barraza y Asociados, con quien se cuenta con convenio de colaboración.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

#### APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se realizó atendiendo los lineamientos de la Ley General de Salud 2003 en materia de investigación tomando en cuenta los siguientes artículos: ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar y confidencialidad de los datos personales y ARTÍCULO 14.- La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible

Tabla 3. Estimación del porcentaje de concordancia, coeficiente de concordancia Kappa y valor p entre genotipos de VPH de alto riesgo. Porcentaje de concordancia

Coeficiente Kappa (valor p).

	VPH18	VPH31	VPH35	VPH39	VPH45	VPH51	VPH52	VPH58	VPH59
	70.0	80.0	70.0	78.3	73.3	71.7	75.0	81.7	76.7
VPH16	-0.0325 (0.7370)	0.3739 (0.0001)	-0.0325 (0.7370)	0.3060 (0.0005)	0.0822 (0.0544)	0.0485 (0.2446)	0.1604 (0.0111)	0.4388 (0.0000)	0.2696 (0.0037)
VPH18		90.0 -0.0286 (0.6195)	100.0 1.000 (0.0000)	91.7 -0.0274 (0.6062)	96.7 -0.0169 (0.5522)	95.0 -0.0227 (0.5743)	95.0 -0.0227 (0.5743)	88.3 -0.0294 (0.6316)	93.3 0.3143 (0.0004)
VPH31			90.0 -0.0286 (0.6195)	85.0 -0.0800 (0.7337)	90.0 -0.0286 (0.6195)	88.3 -0.0500 (0.6677)	88.3 -0.0500 (0.6677)	83.3 0.3000 (0.0098)	93.3 0.5636 (0.0000)
VPH35				91.7 -0.0274 (0.6062)	96.7 -0.0169 (0.5522)	95.0 -0.0227 (0.5743)	95.0 -0.0227 (0.5743)	88.3 -0.0294 (0.6316)	93.3 0.3143 (0.0004)
VPH39					95.0 0.3836 (0.0001)	93.3 0.3023 (0.0062)	96.7 0.6512 (0.0000)	90.0 0.3478 (0.0029)	85.0 -0.0800 (0.7337)
VPH45						95.0 -0.0227 (0.5743)	95.0 -0.0227 (0.5743)	91.7 0.2647 (0.0012)	90.0 -0.0286 (0.6195)
VPH51							93.3 -0.0345 (0.6053)	86.7 -0.0526 (0.6842)	88.3 -0.0500 (0.6677)
VPH52								90.0 0.2105 (0.0276)	88.3 -0.0500 (0.6677)
VPH58									88.3 0.3000 (0.0098)

Estadísticamente significativo al 5%

contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.

#### APROBACIÓN DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y DE ÉTICA

Este proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital de la Mujer.

#### REFERENCIAS

- Alfaro Castro, A. & Fournier Pérez, M. (2013). Virus del papiloma humano. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica* LXX, 211-217. <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/606/art3.pdf>
- Beltrán Lissabet, J.F. (2014). Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* 45, 108-118. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181231236005>.
- Benítez-Bueno, C. S. (2016). Detección molecular de virus del papiloma humano en mujeres con citología vaginal normal (2015). Tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa.
- Camacho-Ureta, E.A., Méndez-Martínez, R.S., Vázquez-Vega, S., Martínez, U.O., Arenas, R.S., Castillo-Ureta, H., Ramírez, I.O., Torres Montoya, E.H., López Moreno, H.S., García-Carranca, A. & Rendón-Maldonado, J.G. (2018). High frequency of HPV16 European variant E350G among Mexican women from Sinaloa. *Indian Journal Medical Research* 148,323-328. doi [10.4103/ijmr.IJMR\\_61\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_61_17)
- Centro Para el Control de Enfermedades. (2023). Retrieved from Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. ([https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm#:~:text=El%20VPH%20\(e%20virus\)%3A,momento%20si%20no%20se%20vacunan](https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm#:~:text=El%20VPH%20(e%20virus)%3A,momento%20si%20no%20se%20vacunan)).
- Chacón, J., Sanz, I., Rubio, M.D., De la Morena, M.L., Díaz, E., Mateos, M.L. & Baquero, F. (2007). Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 25, 311-316. <https://doi.org/10.1157/13102266>
- De Larrea, G.Z.L., Molina, F.M., Ferreyra, C.F.S., Morales, J.Á., Rivas, M.L., Lara, M.R. & Malagón, G.V. (2012). Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 77, 315-321. <https://doi.org/10.4067/s0717-75262012000400014>
- Deluca, G.D., Lucero, R.H., De Civetta, M.T.M., Vicente, L., De Gorodner, O.L., Schelover, E. & Alonso, J.M. (2004). Human papillomavirus genotypes in women with cervical cytological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 46, 9-12. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652004000100002>
- Frontanilla, T., Cáceres, R., Samaniego, R., Ortíz, X. & Henning, R. (2021). Prevalence of sexual infections diagnosed by molecular biology methods in a paraguayan population sample. *Revista de Salud Publica del Paraguay* 11, 30-34. <https://doi.org/10.18004/rspp.2021>. accedido 30 de diciembre 2021.
- Hausen, H. Z. (1976). Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Research*, 36 (2pt2), 294. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/175942/>
- Heredia-Caballero, A., Palacios-López, G., Castillo-Hernández, M., Hernández-Bueno, A. & Medina-Arizmendi, F. (2021). Prevalence and typing of human papilloma virus genotypes in women of the Metropolitan Area of the Valley of Mexico. *Ginecología y Obstetricia de México* 85, 809-818. <https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.1537>
- Ili, C., López, J., Reyes, M.E., Viscarra, T., Buchegger, K., Zanella, L., Aguayo, F. & Brebi, P. (2024). Detección e integración del virus del papiloma humano de alto riesgo en lesiones pre-neoplásicas en mujeres del sur de Chile: un estudio transversal. *Revista Chilena de Infectología* 41, 27-35. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182024000100027>
- Lozano, T.G., García, E.G., Monsalve, J.G., Ballester, C.I., Oroval, E.A., Gadea, M.S.J., Gallego, M.N. & Medina, S.A. (2015). Análisis de las coinfecciones mixtas por el virus del papiloma humano (VPH) de alto y bajo riesgo en lesiones de significado incierto. *Clínica e Investigación en Ginecología y*

- Obstetricia 42, 24. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2013.10.008>
- Medina, M.L., Medina, M.G. & Merino, L.A. (2018). Principales conductas de riesgo sobre papilomavirus humano en universitarios argentinos. *Avances en Odontostomatología* 34,311-319. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852018000600005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852018000600005)
- Méndez-Martínez, R., Maldonado-Frías, S., Vázquez-Vega, S., Caro-Vega, Y., Rendón-Maldonado, J.G., Guido-Jiménez, M., Crabtree-Ramírez, B., Sierra-Madero, J.G. & García-Carrancá, A. (2020). High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men. *BMC Infectious Diseases* 20. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4677-9>
- Ochoa-Carrillo, F. J. (2014). Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Elsevier. *Gaceta Mexicana de Oncología* 13, 308-315. <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2014/vol13/no5/7.pdf>
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2023). Infecciones de Transmisión Sexual. [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2024). Papilomavirus humano y cáncer. [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer#:~:text=Magnitud%20del%20problema&text=A%20nivel%20mundial%2C%20en%202019,c%3A1nc%20en%20hombres%20\(1\).](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/human-papilloma-virus-and-cancer#:~:text=Magnitud%20del%20problema&text=A%20nivel%20mundial%2C%20en%202019,c%3A1nc%20en%20hombres%20(1).)
- 18- Quiroga-Garza, G., Zhou, H., Mody, D.R., Schwartz, M.R. & Ge, Y. (2013). Unexpected High Prevalence of HPV 90 Infection in an Underserved Population: Is It Really a Low-Risk Genotype? *Archives Of Pathology & Laboratory Medicine* 137, 1569-1573. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0640-0a>
- Sendagorta-Cudós, E., Burgos-Cibrián, J. & Rodríguez-Iglesias, M. (2019). Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 37,324-334. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>
- Sepúlveda-Arias, J.C., Henao Bonilla, J., Mantilla Muriel, L.E., Porras Hurtado, G.L. & Angarita Beltrán, L. (1988). Detección del virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con citología anormal: un estudio preliminar. *Revista Médica de Risaralda* 12, 14-21. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5030451>
- Shetty, P.J. (2020). The Evolution of DNA Extraction Methods. *American Journal Of Biomedical Science & Research* 8, 39-45. <https://doi.org/10.34297/ajbsr.2020.08.001234>
- Tewari, R., Gillemans, N., Harper, A., Wijgerde, M., Zafarana, G., Drabek, D., Grosveld, F. & Philipsen, S. (1996). The human  $\beta$ -globin locus control region confers an early embryonic erythroid-specific expression pattern to a basic promoter driving the bacterial lacZ gene. *Development* 122, 3991-3999. <https://doi.org/10.1242/dev.122.12.3991>