

Perfil de infecciones por VPH en lesiones cervicales

Beatriz González-Yebra,¹ Miriam Mojica-Larrea,¹ Ruth Alonso,² Ana L. González,³ Pablo Romero-Morelos,⁴ Keiko Taniguchi-Ponciano,⁴ Jorge A. Ruiz-Romero,⁴ Ricardo López-Romero⁴ y Mauricio Salcedo^{4*}

¹Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León, Guanajuato; ²Clínica de Displasias, Hospital General Regional de León, Guanajuato; ³Departamento de Ciencias Aplicadas al Trabajo, División Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León, Guanajuato; ⁴Laboratorio de Oncología Genómica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: La prevalencia de los diferentes genotipos de virus del papiloma humano (VPH) varía dependiendo de la severidad de la lesión y región geográfica. **Objetivo:** Identificar infecciones múltiples de VPH en lesiones cervicales de bajo y alto grado en un grupo de mujeres del Bajío mexicano referidas con citología no concluyente. **Métodos:** Estudio piloto de mujeres referidas de unidades del primer nivel de atención de Guanajuato, México, por citología sugerente de lesión cervical. Los raspados cervicales fueron sujetos a extracción de ADN y genotipificación del VPH mediante microarreglos. **Resultados:** Se colectaron 100 casos consecutivos y fueron analizados 90; se observó 26 % de positividad a VPH en mujeres sanas y 62 % presentó algún grado de lesión. Los genotipos de VPH más frecuentes fueron 59, 31, 16 y 51. En la mayoría de las muestras se encontró infección múltiple. **Conclusiones:** Se identificó heterogeneidad de VPH en las muestras de la población estudiada en contraste con los reportes internacionales; además, son comunes las infecciones múltiples en lesiones precursoras y disminuyen en las lesiones de alto grado. Estos datos podrían influir en los actuales programas de vacunación anti-VPH.

PALABRAS CLAVE: Virus de papiloma humano. Genotipos de VPH. Prevalencia de VPH. Lesiones cervicales.

HPV infection profile in cervical lesions

Abstract

Introduction: The prevalence of the different genotypes of human papillomavirus (HPV) varies depending on lesion severity and geographic region. **Objective:** To identify multiple HPV infections in low- and high-grade cervical lesions in a group of women from the Mexican Bajío region referred with inconclusive cytology. **Methods:** Pilot study of women referred from primary care units of Guanajuato, Mexico, with cytology suggestive of cervical lesion. Cervical smears were subjected to DNA extraction and HPV genotyping using microarrays. **Results:** 100 consecutive cases were collected and 90 were analyzed; HPV positivity was observed in 26% of healthy women, 62% had some degree of cervical lesion. The most common HPV genotypes were 59, 31, 16 and 51. Multiple infections were found in most samples. **Conclusions:** HPV heterogeneity was identified in the samples of the study population in contrast to worldwide reports; furthermore, multiple infections are common in precursor lesions and decrease in high-grade lesions. These data could have an impact on current HPV vaccination programs.

KEYWORDS: Human papilloma virus. HPV genotypes. HPV prevalence. Cervical lesions.

Correspondencia:

*Mauricio Salcedo

E-mail: masava89@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-11-2021

Fecha de aceptación: 15-03-2022

DOI: 10.24875/GMM.21000781

Gac Med Mex. 2022;158:231-237

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCU) y sus lesiones precursoras constituyen un serio problema de salud pública en el mundo.¹ En México, el CaCU sigue siendo letal; en 2020, se reportaron 9439 nuevos casos y cerca de 5000 muertes.² Si bien hay decremento importante en su incidencia de una década a otra, es un problema que está lejos de solucionarse.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del CaCU es la infección persistente por los virus de papiloma humano (VPH) de alto poder oncogénico, como el VPH 16 y el VPH 18.³ Asimismo, la prevalencia de los diferentes genotipos de VPH varía dependiendo de la severidad de la lesión y región geográfica. Diversos análisis epidemiológicos en el mundo describen que entre las mujeres con citología normal, la prevalencia osciló entre 8 y 9 % en Asia y Europa y fue > 20 % en África, el continente americano y Oceanía.⁴

Por otro lado, en el noreste de México, los tipos 59, 52 y 16 son los más frecuentes; en el sureste, los tipos 16 y 18; y en el occidente, 16, 18 y 58.⁵⁻⁷ Así, el panorama del VPH en México es tan diverso como la población misma. Si bien hay regiones con prevalencia similar a la mundial, existen poblaciones en las que se encuentran genotipos no comunes,⁵⁻⁸ lo cual indica que México cuenta con un mosaico genotípico variado de VPH.

Con la intención de fortalecer la literatura nacional respecto a la prevalencia de VPH, en un estudio piloto en primer nivel de atención se investigó la genotipificación de VPH en lesiones cervicales de bajo y alto grado, y su correlación con los factores sociodemográficos en mujeres del Bajío mexicano con diagnóstico citológico de lesión.

Métodos

El presente es un estudio piloto exploratorio transversal de casos consecutivos durante 2015, el cual fue aprobado por el comité local de investigación del Hospital General León, Guanajuato, con número GTSSA002101-300. La toma de muestras se llevó a cabo en la Clínica de Displasias del hospital, después de la firma del consentimiento informado por parte de las pacientes. En total se colectaron 100 raspados cervicales realizados con un cepillo cervical, de pacientes que fueron referidas de su centro de salud con diagnóstico presuntivo de lesión de bajo grado

(LBG) o lesiones de alto grado (LAG) para realización de colposcopia y confirmar el diagnóstico; al término se les aplicó un cuestionario sobre características sociodemográficas y factores de riesgo. Las muestras se colocaron en solución salina en hielo para su transporte. El diagnóstico histológico del patólogo se tomó en cuenta para analizar los datos.

Extracción y purificación del ADN

De los raspados cervicales se extrajo el ADN. Para comprobar la calidad, se realizó la amplificación por PCR en punto final de un fragmento de 110 pares de bases (pb) del gen betaglobina, utilizando los oligonucleótidos PCO3 (5'-ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC-3') y PCO4 (5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3'). Los casos positivos fueron sujetos a PCR para la amplificación de un fragmento de 150 pb del gen *L1/VPH*, para lo cual se utilizaron los oligonucleótidos GPs.⁹ Conforme a estos criterios, 10 muestras fueron eliminadas.

Genotipificación de VPH

Para la genotipificación de los VPH se utilizó el microarreglo CLART HPV2® (Genómica, Madrid, España) de baja densidad, para lo cual se empleó la hibridación por fragmentos de PCR de *L1/VPH* específicos de 35 genotipos, con sensibilidad analítica calibrada con copias conocidas de plásmidos clonados como controles internos.

Se utilizaron 200 ng de ADN purificado para la amplificación de PCR. Durante la amplificación, los fragmentos fueron marcados con dUTP-biotina. Para la hibridación sobre el microarreglo, los productos de PCR (10 µL) se usaron siguiendo las especificaciones del productor. Para la visualización de las hibridaciones entre los blancos y sus sondas específicas sobre el microarreglo, se procedió al desarrollo de color agregando el conjugado de estreptavidina-peroxidasa, y su reacción con peróxido de hidrógeno/diaminobencidina tetrahidroclorada, lo que genera un precipitado insoluble. La señal del precipitado se analizó en el Clinical Array Reader (CAR®, Genómica, Madrid, España), el cual genera un reporte escrito. Los controles positivos y negativos presentes en el microarreglo se encuentran por duplicado y aseguran la correcta reacción de hibridación.

Análisis de los datos

Se calcularon los porcentajes y las frecuencias de los datos clínicos. Las tablas de contingencia de

Tabla 1. Frecuencia de factores de riesgo para cáncer cervicouterino según la Norma Oficial Mexicana¹⁰ de acuerdo con la presencia o ausencia de lesión, infección por virus de papiloma humano, infecciones únicas y múltiples

Factor de riesgo	Sin lesión (n = 34)		Con lesión (n = 56)		VPH- (n = 36)		VPH+ (n = 54)		Infección única (n = 23)		Infección múltiple (n = 31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
25-64 años	23	68	45	80.4	27	75	41	76	20	87	21	68
Bajo nivel educativo	33	97	54	96.4	34	94	53	98	22	96	31	100
Ingreso < \$2000	19	56	37	66.1	21	58	35	65	16	70	19	61
Menarca temprana	1	3	5	9	2	6	4	7	1	4	3	10
IVSA < 18 años	17	50	34	61	20	56	31	57	13	57	18	58
MPS	23	68	43	77	11	31	41	76	13	57	28	90
ACO	4	12	19	34	10	28	13	24	3	13	10	32
Multiparidad	25	74	43	77	8	22	40	74	22	96	18	58
No pap previos	13	38	24	43	24	67	29	54	12	52	13	42
< 5 citologías	25	74	44	79	25	70	44	82	21	91	23	74
ITS previas	1	3	2	4	1	9	2	4	0	0	2	7
Tabaquismo	19	56	319	4	18	50	20	37	7	30	13	42
Cáncer familiar	2	6	2	4	2	6	2	4	0	0	2	7
Infección por VPH	15	44	39	70	0	0	54	100	23	100	31	100

ACO: anticoncepción oral; pap: papanicolaou; ITS: infección de transmisión sexual; IVSA: inicio de vida sexual activa; MPS: múltiples parejas sexuales; VPH: virus del papiloma humano; VPH-: virus de papiloma humano negativo; VPH+: virus de papiloma humano positivo.

infecciones múltiples de VPH y su relación con las variables epidemiológicas se analizaron mediante la prueba de chi cuadrada y la prueba de Fisher, con intervalos de confianza de 95 %. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Las pacientes participantes pertenecen a la región del Bajío noroccidental, en el estado de Guanajuato (zona centro de México). Previo al análisis de las muestras, se eliminaron 10 por ser negativas para la amplificación del gen constitutivo de la betaglobina.

En la Tabla 1 se resumen las características demográficas y los factores de riesgo de las pacientes en estudio. Llamó la atención el inicio temprano de la vida sexual, las múltiples parejas sexuales y el número de embarazos; 62 % (56/90) presentó algún grado de lesión epitelial, 83 % con LBG (47/56) y 16 % con LAG y una paciente con diagnóstico de CaCU epidermoide.

Detección de secuencias de VPH y genotipificación

Presentaron VPH, 54/90 (60 %) muestras; de estas, 15 (28 %) no presentaron lesión, 34 LBG y cuatro LAG.

La Figura 1 muestra los genotipos virales identificados; se observó equitativamente VPH de bajo y alto poder (48 % *versus* 52 %), entre los cuales, el 59 fue el más frecuente, seguido por 31, 16 y 51 y escasa presencia de los genotipos 6 y 61. La paciente con CaCU presentó VPH 45. Interesantemente no se detectó VPH 18.

Con el objetivo de conocer la probabilidad para el desarrollo de lesiones de los diferentes genotipos de VPH más frecuentemente encontrados, se calcularon las razones de prevalencia.

Se observó que el VPH 59 presentó PR = 1.01 para el desarrollo de una infección por VPH, y 0.73 para LBG, lo que sugiere una baja actividad transformante. Por el contrario, el VPH 51 presentó PR= 3.03 y PR = 1.98 y 1.87 para LBG y LAG, respectivamente,

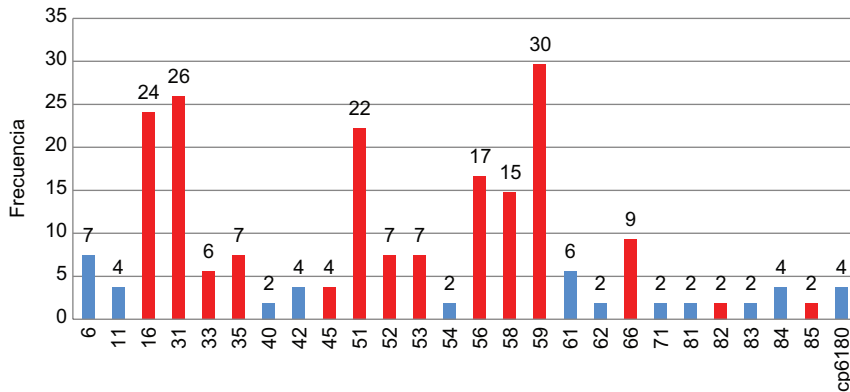


Figura 1. Frecuencias de genotipos del virus del papiloma humano (VPH) de bajo y alto poder oncogénico en mujeres de León, Guanajuato, México. Barras en color rojo los VPH de alto poder, las barras azules los VPH de bajo poder.

lo que sugiere que este genotipo tiene una actividad transformante mayor. En nuestra población, el VPH 31 mostró también mayor actividad oncogénica (PR = 7.89), aún mayor que el VPH 16 (PR = 0.97), como se describe en la Tabla 2.

Infecciones múltiples de VPH

Durante el análisis se observaron infecciones múltiples en 57 % (31/54) de las muestras; de estas, 9/31 correspondieron a pacientes sin lesión, 19 a pacientes con LBG y dos a mujeres con LAG (Figura 2).

En general se observó una tendencia a que el VPH 51 (grupo filogenético α -5) y el VPH 59 (α -7) se asocien mayoritariamente a los VPH α -9 (VPH 16, 31, 33 y 58), y en menor porcentaje a α -6 (VPH 53 y 56). Un hecho interesante fue que el VPH 51 siempre estuvo presente en las infecciones múltiples. El VPH 59 se encontró en su mayoría en infecciones múltiples (11/16), con una frecuencia similar al VPH 16; en tanto, el VPH 31 se encontró en infecciones únicas y múltiples (7/13 versus 6/13). Además, se encontró que las infecciones múltiples se asocian nuevamente a múltiples parejas sexuales ($p = 0.0040$) y multiparidad ($p = 0.0019$), como se observa en la Figura 3 y la Tabla 3.

Discusión

Durante años, el CaCU (así como sus lesiones precursoras y el VPH) ha persistido como una de las principales causas de morbimortalidad en la mujer mexicana, por lo que es indispensable la generación de conocimiento sobre este problema de salud, la

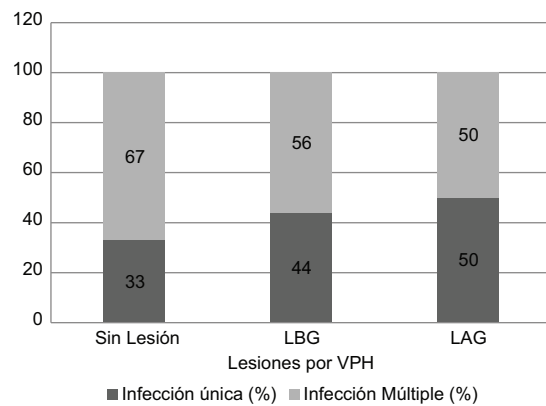


Figura 2. Distribución de los genotipos del virus del papiloma humano en infecciones únicas y múltiples. VPH: virus del papiloma humano; LBG: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; LAG: lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

optimización de herramientas óptimas de cribado y el impacto presente y futuro de las vacunas.

Se ha demostrado que la prevalencia de VPH difiere dependiendo de la severidad de la lesión y la región geográfica: en promedio asciende a 12 % en las citologías normales y a 89 % en CaCU.⁵ Estudios en México reportan que la incidencia de VPH varía de 11 a 16 % en mujeres sanas de la región central, es de 15 % en el caribe mexicano y de 33 a 40 % en el sureste.^{7,10-13} En el presente trabajo, uno de los primeros realizados en población del Bajío mexicano (región central-occidental), se reporta 28 % de positividad. Estos datos apoyan la gran variabilidad y heterogeneidad en diferentes regiones del país, y la necesidad de nuevos estudios al respecto. Llama la atención que el inicio de la vida sexual activa se presente en

Tabla 2. Prevalencia relativa de los virus de papiloma humano de alto poder oncogénico en muestras cervicales de mujeres del Bajío, Guanajuato

VPH	Grupo alfa	Sin lesión		LBG		PR LBG/SL	LAG		PR LAG/SL	PR	Total
		n	%	n	%		n	%			
16	9	5	33	6	18	0.52	2	50	1.5	1.06	13
31	9	1	6	11	32	4.85	2	50	7.5	8.66	14
33	9	2	13	1	3	0.22	0	0	0	0.33	3
35	9	2	13	1	3	0.22	1	20	1.87	0.66	4
45	7	1	6	0	0	0	0	0	0	0.66	2
51	5	2	13	9	26	1.98	1	20	1.87	3.33	12
52	9	2	13	1	3	0.22	1	20	1.87	0.66	4
53	6	1	6	2	6	0.88	1	20	3.75	2.00	4
56	6	2	13	7	21	1.54	0	0	0	2.33	9
58	9	2	13	6	18	1.32	0	0	0	2.00	8
59	7	6	40	10	29	0.73	0	0	0	1.11	16
66	6	2	13	3	9	0.66	0	0	0	1.00	5
82	5	0	0	1	3	0	0	0	0	0	1
85	7	0	0	0	0	0	1	20	0	0	1

LAG: lesión intraepitelial de alto grado; LBG: lesión intraepitelial de bajo grado; PR: relación de prevalencia para el desarrollo de infección; SL: sin lesión. Intervalo de confianza a 95 %.

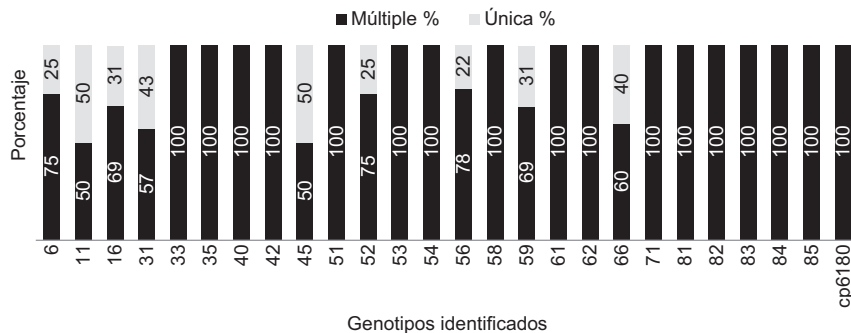


Figura 3. Distribución de infecciones únicas y múltiples del virus del papiloma humano de acuerdo con el diagnóstico histopatológico.

menores de edad, así como las múltiples parejas sexuales, lo que apoya los reportes publicados.¹²

Los datos en México indican que los VPH 16, 18, 31, 39, 51 y 58 son los más frecuentes, con variaciones en provincia.^{5,6,11,14,15} Este trabajo concuerda parcialmente con lo reportado en la literatura y sería el segundo estudio en el que se describe al VPH 59 como el más frecuente, además de los tipos 31, 16 y 51, lo que apoya resultados previos^{5,6,8,12,14} y contrasta con los hallazgos de otros informes.^{6,15} Esta heterogeneidad en el VPH torna aún más compleja la

comparación y unificación de los datos. Por ejemplo, las infecciones múltiples son semejantes en población italiana (51 %) ¹⁶ y del noreste de México,⁶ pero contrastantes con las de otros análisis,^{8,17} lo cual destaca dicha diversidad. Los resultados apoyan que los VPH α -9, α -6 y α -7 son los más prevalentes en combinaciones, pero también α -5, α -6, α -8 y α -10.^{16,17} Resaltan los datos de que el VPH 51 tiende a presentarse en infección múltiple.¹⁶ Esto sugeriría que su capacidad asociada a la transformación debe estar en sinergia con otros tipos de VPH. Son indispensable más

Tabla 3. Análisis de factores de riesgo en infecciones únicas y múltiples por virus del papiloma humano

Factor de riesgo	Infección única (n = 23)	Infección múltiple (n = 31)	χ^2	p	PR (IC 95 %)
MPS	13	28	8.253	0.004069*	2.95
ACO	3	10	2.667	0.102451	1.5
Menarca temprana	1	3	0.546	0.495962	1.33
Tabaquismo	7	13	0.749	0.386251	1.22
ITS previas	1	2	0.111	0.735858	1.17
Cáncer familiar	1	2	0.111	0.735858	1.17
Bajo nivel educativo	22	30	0.047	0.829076	1.15
IVSA antes 18 años	13	18	0.013	0.909737	1.02
Ingreso < \$2000	16	19	0.396	0.528929	0.85
No pap previos	12	13	0.557	0.455981	0.83
25-64 años	20	21	2.667	0.102451	0.66
< 5 citologías previas	21	23	2.562	0.109463	0.65
Multiparidad	22	18	9.713	0.001829*	0.48

ACO: anticoncepción oral; ITS: infección de transmisión sexual; IVSA: inicio de vida sexual activa; MPS: múltiples parejas sexuales; pap: papanicolaou; PR: razón de prevalencia.
*Datos estadísticamente significativos.

investigaciones enfocadas a las múltiples infecciones en la transformación de la célula epitelial.

Tres vacunas anti-VPH disponen de licencia para su comercialización en el mundo: una bivalente (VPH 16 y 18), una cuadrivalente (los anteriores + VPH 6 y 11) y una nonavalente (los anteriores + VPH 31, 33, 45, 52 y 58).^{18,19} La gran heterogeneidad del VPH en México puede impactar en la eficacia de la vacunación como método de prevención primaria. Actualmente, la cobertura de vacunación en México es de 40 %;²⁰ el objetivo es alcanzar una cobertura nacional superior a 70 %, en el que se incluyan niñas de 12 a 16 años.²⁰ Con los genotipos cubiertos, en estos momentos se ofrece una protección aproximada de 30 %, proporción que se incrementaría obviamente con el uso de la vacuna nonavalente, opción poco viable debido a su costo. La meta parece difícil por la situación socioeconómica en la que se encuentra el país, dado que las dosis son de un costo elevado, a lo cual se adiciona la pandemia de COVID-19.

Por lo tanto, en la lucha contra el CaCU y el VPH es necesario fortalecer programas y recursos que favorezcan la implementación de medidas preventivas como la educación sexual y el acceso universal a métodos de cribado, gracias a la investigación biomédica, la innovación e implementación de nuevas

técnicas menos invasivas, pruebas de medicina de precisión y acceso universal a la vacunación.

Conclusión

Se identificó pluralidad de los VPH en la población del Bajío mexicano afectada por LBG y LAG, representada principalmente por los tipos 59, 31, 16 y 51. Las infecciones múltiples de VPH en lesiones precursoras resultarían en un evento común con tendencia a su disminución en las LAG, lo que sugiere la necesidad de medidas más precisas ajustadas al panorama epidemiológico de cada país.

Agradecimientos

Los autores agradecen al grupo de oncología genómica por el apoyo en los experimentos y a la técnica en laboratorio clínico Erika Martínez Fava, así como a las doctoras Patricia Ortega, por el análisis histopatológico, e Idun Villalobos, por el apoyo en la Clínica de Displasias del Hospital General León. También agradecen al Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, en León, y a la Universidad de Guanajuato Campus León, por el apoyo brindado. Los autores también reconocen su gratitud a la

química bacterióloga parasitóloga Paola García, por el apoyo del uso de la plataforma Genómica CLART.

Financiamiento

Los autores declaran que el trabajo fue parcialmente apoyado por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses alguno en el presente trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e191-e203.
- International Agency of Research on Cancer & World Health Organization. Mexico. Suiza: International Agency of Research on Cancer & World Health Organization/World Health Organization; 2021.
- Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086.
- Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer*. 2012;131:2349-2359.
- Salcedo M, Pina-Sánchez P, Vallejo-Ruiz V, Monroy-García A, Aguilar-Lemarroy A, Cortés-Gutiérrez EI, et al. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican Institute for Social Security. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:10061-10066.
- Oyervides-Muñoz MA, Pérez-Maya AA, Sánchez-Domínguez CN, Berlanga-Garza A, Antonio-MacEDO M, Valdéz-Chapa LD, et al. Multiple HPV infections and viral load association in persistent cervical lesions in Mexican women. *Viruses*. 2020;12(4):380.
- 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;91:412-420.
- Romero-Morelos P, Uribe-Jiménez A, Bandala C, Poot-Vélez A, Ornelas-Corral N, Rodríguez-Esquivel M, et al. Genotipificación del virus del papiloma humano en un grupo de mujeres mexicanas atendidas en un hospital de alta especialidad: las infecciones múltiples y su potencial trascendencia en el esquema actual de vacunación. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:287-292.
- Lozano R. Successfully integrating human papillomavirus testing into your practice. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:991-994.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. México: Secretaría de Salud; 2007.
- López-Rivera MG, Flores-Medel OM, Villalba-Magdalenó JD, Sánchez-Monroy V. Prevalence of human papillomavirus in women from Mexico City. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:384758.
- Navarro-Vidal E, Hernández-Rosas F, Rey M, Flores-Peredo L. Prevalence of human Papillomavirus genotypes in women from Cozumel, Mexico. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19:2417-2422.
- Illades-Aguilar B, Cortés-Malagón E-M, Antonio-Véjar V, Zamudio-López N, Alarcón-Romero LDC, Fernández-Tilapa G, et al. Cervical carcinoma in Southern Mexico: Human papillomavirus and cofactors. *Cancer Detect Prev*. 2009;32:300-3007.
- Flores-Miramontes MG, Torres-Reyes LA, Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Piña-Sánchez P, Cortés-Gutiérrez E, et al. HPV genotypes prevalence in México and worldwide detected by linear array. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53:S122-S130.
- Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, Chavez M, Richardson V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. *BMC Cancer*. 2019;19:1205.
- Del Prete R, Ronga L, Magrone R, Addati G, Abbasciano A, di Carlo D, et al. Epidemiological evaluation of human papillomavirus genotypes and their associations in multiple infections. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e132.
- Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV genotypes co-infections associated with cervical carcinoma: Special focus on phylogenetically related and non-vaccine targeted genotypes. *PLoS One*. 2017;12:e0187844.
- Íñiguez RF, de Alba García JEG. Cáncer Cérvico uterino y vacunación anti virus del papiloma humano. *Rev Med UV*. 2013;13:13-16.
- Robles C, Hernández ML, Almonte M. Alternative HPV vaccination schedules in Latin America. *Salud Publica Mex*. 2018;60:693-702.
- Flores YN, Salmerón J, Glenn BA, Lang CM, Chang LC, Bastani R. Clinician offering is a key factor associated with HPV vaccine uptake among Mexican mothers in the USA and Mexico: a cross-sectional study. *Int J Public Health*. 2019;64:323-332.