Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile

Angélica Melo, Ana M. Vásquez, Alejandra Andana, Marcela Matamala, Tulio Pino, Pablo Guzmán, Rene Hoffstetter, Carmen Ili, Priscilla Brebi y Juan C. Roa

Universidad de La Frontera,
Temuco, Chile.

Facultad de Medicina
Departamento Anatomía
Patológica, BIOREN-CEGIN,
Laboratorio de Patología Molecular
(AM, AA, MM, PG, RH, CI, PB).
Departamento Obstetricia y
Ginecología (AMV, TP).

Pontificia Universidad Católica
de Chile, Santiago, Chile.
Departamento Patología (UCR).

Esta investigación fue financiada
por el Proyecto DIUFRO DI11-0068,
Proyecto CORFO N°12IDL2-18157

Recibido: 13 de noviembre de 2013
Aceptado: 22 de julio de 2014

Correspondencia a:
Juan Carlos Roa Strauch
jcroas@gmail.com

Genotyping of human papillomavirus in women under 25 years old treated in the screening program for cervical cancer

Background: In Chile, cervical cancer (CC) is the second leading cause of death from malignancy in women. The main causal agent of cervical cancer is the human papillomavirus (HPV). This virus is the most common sexually transmitted infection among sexually active youth. An early onset of sexual life increases the chances of HPV infection; this may involve a possible early development of cervical intraepithelial neoplasia and CC, creating a major public health problem. **Objective:** To present HPV frequency in women under the age of 25, treated in the CC screening program and their follow-up after histopathological diagnosis. **Methods:** 173 cervical samples were genotyped by polymerase chain reaction and non-radioactive reverse hybridization (line blot). **Results:** The overall frequency of HPV was 84.8%. HPV16 was the most prevalent. In 12.1% of women the cervical lesion persisted or progressed. 28.9% of women had irregular follow-up; in this group, 88% were HPV(+) and 52% had no record of Pap smear in the past 3 years. **Discussion:** The results reaffirm the usefulness of complementing the Pap and HPV detection as a primary screening tool in sexually active women. They also suggest the possibility of extending the age coverage of the national screening program.

Key words: Human papilloma virus genotyping, teens, young women, program of cervical cancer, follow up.

Palabras clave: Virus papiloma humano, genotipificación, adolescentes, mujeres jóvenes, programa detección precoz del cáncer cérvico uterino, seguimiento.

Introducción

En Chile, el cáncer cérvico-uterino (CCU) es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en la mujer. Existen más de 600 muertes por año, con tasas que aumentan progresivamente con la edad. En el año 2010, la tasa de mortalidad fue de 6,70 por cada 100.000 mujeres, dentro la cual 4,6/100.000 se encontró en mujeres entre 20 y 34 años. En la Región de La Araucanía se observa un leve incremento en la tasa de mortalidad, que alcanza a 7,49 por cada 100.000 mujeres¹.

El rol del virus papiloma humano (VPH) se encuentra bien establecido en el desarrollo del CCU, presentándose en 99,7% de los casos con cáncer. Se han descrito más de 200 genotipos virales, de los cuales aproximadamente 40 presentan tropismo por el área ano-genital y mucosas. Estos genotipos pueden ser agrupados como virus de alto y bajo riesgo (VPHAR y VPHBR) oncogénico, dependiendo de su asociación con lesiones de alto grado o carcinoma invasor. Su persistencia en la mucosa cervical provoca, en forma lenta y progresiva, el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cáncer^{2,3}. El VPH es la infección

de transmisión sexual más frecuente en mujeres jóvenes sexualmente activas^{4,5}. Si bien, la mayor parte de este grupo logra eliminar la infección, permanece un grupo con una alta probabilidad de desarrollar prematuramente NIC y cáncer debido a que se conjugan algunos factores de riesgo tales como, inmadurez de la zona de transformación cervical, inicio precoz de relaciones sexuales y múltiples parejas sexuales, entre otros⁶⁻⁸.

Considerando, que mujeres bajo 25 años de edad no están incluidas en la población objetivo del programa de tamizaje y control del CCU⁹ y que los estudios publicados en la región no abordan en detalle este grupo etario¹⁰⁻¹³, nos propusimos genotipificar el VPH en este grupo etario de mujeres, usuarias del programa de detección del CCU de la Región de la Araucanía y registrar su seguimiento post-lesión cervical (post-diagnóstico histopatológico).

Material y Método

Pacientes

Se estudiaron 173 mujeres bajo 25 años de edad, atendidas en la Unidad de Patología Cervical del Hos-

pital Hernán Henríquez Aravena de Temuco, entre los años 2004-2012. Estas pacientes fueron derivadas a la Unidad de Patología Cervical debido a que presentaban un examen de Papanicolaou (Pap) alterado. Previo a la toma de muestras (cepillado cervical y biopsia), se aplicó el consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Araucanía Sur.

Para la genotipificación del VPH sólo se utilizaron las muestras de cepillado cervical de las pacientes que contaban con biopsia. El diagnóstico histopatológico fue realizado por médicos anatómo-patólogos del Hospital Hernán Henríquez Aravena.

Muestras clínicas

Se utilizaron muestras de cepillado de cuello uterino (*citobrush*) obtenidas de la zona exo-endocervical. El *citobrush* fue trasladado al laboratorio en 3 ml de tampón TE pH 7,4 (10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA pH 8). El concentrado obtenido de células cervicales exfoliadas se trató con solución de lisis (kit E.Z.N.A.® Tissue DNA) y se almacenó a -80°C hasta su procesamiento.

Extracción del ADN

Se realizó mediante el kit E.Z.N.A.® Tissue DNA (Omega Bio- Tek USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para evaluar la integridad del ADN extraído y excluir muestras con ADN no amplificable, se realizó una reacción de polimerasa en cadena (RPC) para amplificar un fragmento del gen β -globina de 268 pares de bases, utilizando los iniciadores GH20 y PCO4¹².

Detección y genotipificación del VPH

La detección del VPH se realizó usando los iniciadores Gp5+/Gp6+ biotinilado que amplifican un fragmento del gen L1 del VPH y la genotipificación viral mediante la metodología *reverse line blot* (PCR-RLB)¹⁴. Se utilizaron 18 sondas para VPH AR y 18 sondas para VPH BR unidas a una membrana de *nylon* (Biodyne C®, PallBio-Support West Chester, US). La hibridación se visualizó por quimioluminiscencia utilizando una placa de hiperfilm (Hyperfilm®, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, USA). Paralelo a cada lote de muestras se corrieron controles positivo y negativo para VPH y un control blanco. Para los controles positivos se utilizaron plásmidos comerciales VPH 6, 11, 16 y 18 (ATCC-USA) y productos de RPC de muestras clínicas con VPH conocido, clonados en el laboratorio de patología molecular y mandados a secuenciar (Macrogen-Korea).

Análisis de los resultados

Genotipificación del VPH. Una señal en el punto de intersección entre la muestra y la sonda se consideró un resultado positivo. Infección única si sólo se visualizó un

tipo de VPH e infección múltiple si la muestra cervical mostró reactividad para dos o más tipos virales.

Seguimiento post-lesión cervical (post-diagnóstico histopatológico). Se realizó revisando las fichas clínicas hasta marzo de 2013 y utilizando los diagnósticos obtenidos en los exámenes de Pap que generaron la derivación de las pacientes a la unidad de patología cervical y los Pap de control realizados post-lesión. Los criterios utilizados se describen a continuación.

Pap normal	Lectura negativa para células neoplásicas malignas*
Pap anormal	Diagnóstico de frotis menos que óptimo
	Signos morfológicos de VPH
	Atípico sin caracteres definidos
	Atípico sin descartar LAG o probable NIC
*Aunque hubiese inflamación inespecífica, <i>Trichomonas</i> spp, <i>Candida</i> spp, <i>Actinomyces</i> spp o herpes simplex.	

Seguimiento post-lesión regular. Se consideró como tal, si las pacientes contaban con al menos dos Pap controles normales seguidos en un intervalo menor a tres años post-lesión.

Seguimiento post-lesión irregular fue considerado si las pacientes no tenían antecedentes de Pap control post-lesión en los últimos tres años o más (años 2012, 2011, 2010 o más) o el último Pap registrado era anormal (años 2010, 2011).

Resultados

Las muestras obtenidas, según diagnóstico histopatológico, fueron: normales (2 casos, 1,15%), lesiones de bajo grado (LBG) (69 casos, 39,9%) y lesiones de alto grado (LAG) (102 casos, 58,9%). En las LBG se incluyeron las muestras con signos morfológicos de VPH y/o NIC I, y en las LAG las biopsias con diagnóstico de NICII, NIC III y carcinoma *in situ*. Debido a que se contempló sólo mujeres que presentaban alguna lesión en el cuello uterino se excluyeron los dos casos con biopsia normal (VHP16 y VPH16/18/otro).

En las lesiones de bajo grado, la edad de los pacientes fluctuó entre 17 y 24 años, con un promedio de 21,6 años y en las lesiones de alto grado fluctuó entre 17 y 24 años, con un promedio de 22 años.

β -globina: todas las muestras amplificaron para el gen de la β -globina

Genotipificación del VPH en el total de mujeres en estudio. En 84,8% (145/171) de los casos se detectó VPH. Con infección única, 70,3% (102/145) correspondió a casos con VPHAR y 5,5% (8/145) con VPHBR y con infección múltiple 24,2% (35/145). El genotipo más

frecuente en los casos con infección única VPHAR fue el VPH16 con 57,8% (59/102).

Para el análisis de la frecuencia de los genotipos virales (infección única AR y BR e infección múltiple) el grupo total de mujeres se dividió según el diagnóstico histopatológico de la biopsia, en lesiones de bajo y alto grado. Los resultados son presentados en la Tabla 1 y Figuras 1 y 2.

Tabla 1. Frecuencias de los genotipos VPH positivos en las muestras de cepillado cervical correlacionados según diagnóstico histopatológico de la biopsia

Genotipos VPH (+)	Lesiones de bajo grado		Lesiones de alto grado	
	n	%	n	%
Alto riesgo				
VPH 16	15	27,8	44	48,4
VPH 18	1	1,9	2	2,2
VPH 31	2	3,7	4	4,4
VPH 33	1	1,9	2	2,2
VPH 35	2	3,7	0	0,0
VPH 39	0	0,0	1	1,1
VPH 45	1	1,9	2	2,2
VPH 51	6	11,1	2	2,2
VPH 56	2	3,7	1	1,1
VPH 58	4	7,4	6	6,6
VPH 66	1	1,9	3	3,3
Bajo riesgo				
VPH 6	1	1,9	0	0,0
VPH 11	2	3,7	1	1,1
VPH 26	0	0,0	1	1,1
VPH 53	1	1,9	0	0,0
VPH 70	1	1,9	0	0,0
VPH 81	0	0,0	1	1,1
Infecciones múltiples				
VPH16/otro	5	9,3	12	13,2
VPH18/otro	2	3,7	3	3,3
VPH16/18	1	1,9	1	1,1
VPH16/18/otro	1	1,9	1	1,1
VPH otros	5	9,3	4	4,4
Total VPH (+)	54	100,0	91	100,0

Lesión de bajo grado (n: 69): 78,3% (54/69) de los casos fueron positivos para VPH; como infección única, 64,8% (35/54) correspondieron a VPHAR, 9,2% (5/54) a VPHBR y como infección múltiple 26,0% (14/54). Los principales genotipos registrados en los casos con infección única fueron VPH16 (27,8%), VPH51 (11,1%) y VPH58 (7,4%). En las infecciones múltiples se observó una mayor frecuencia del grupo viral VPH16/otro (9,3%), VPH/otros (9,3%) y VPH18/otro (3,7%). En el grupo VPH/otros, tres pacientes tenían VPHAR (45, 51, 52 y 56) y dos casos presentaron VPHAR y VPHBR (33/6, 45/83). Del total de genotipos detectados en LBG, 90% correspondió a VPHAR y 10% a VPHBR.

Lesión de alto grado (n: 102): Fueron positivos para VPH de alto grado 89,2% (91/102) de los casos como infección única 73,6% (67/91) correspondieron a VPHAR, 3,3% (3/91) a VPHBR y como infección múltiple 23,0% (21/91). Los principales genotipos de VPH detectados en los casos de infección única fueron VPH16 (48,4%), VPH58 (6,6%) y VPH31 (4,4%). Las infecciones múltiples registraron una mayor frecuencia del grupo viral VPH16/otro (13,2%), VPH/otros (4,4%) y VPH18/otro (3,3%). En el grupo VPH/otros, tres pacientes tenían VPHAR (52, 56 y 58) y un caso presentó VPHBR (11 y 42). Del total de genotipos detectados en las LAG, 95,7% presentó VPHAR y 4,3% VPHBR (11, 26 y 81, siendo los diagnósticos dos NIC II y un NIC inclasificable).

Diagnóstico del Pap de derivación

Las 171 pacientes consideradas en este estudio presentaban un Pap alterado. El diagnóstico del Pap que motivó la derivación a la Unidad de Patología Cervical fue: probable NIC I o NIC II (75%129/171), probable NIC III o adenocarcinoma *in situ* (9%), frotis atípico (9%), frotis con signos morfológicos de VPH (3%) y sin información (4%).

Figura 1. Frecuencias de los genotipos VPHAR detectados como infección única correlacionadas según el diagnóstico histopatológico de la biopsia. LBG: lesiones de bajo grado. LAG: lesiones de alto grado.

Figura 2. Frecuencias de los grupos virales detectados como infección múltiple correlacionadas según el diagnóstico histopatológico de la biopsia. LBG: lesiones de bajo grado. LAG: lesiones de alto grado.

Persistencia de la lesión cervical

De las jóvenes estudiadas, 12,3% (21/171) mostró una lesión cervical persistente en los exámenes de Pap control. De este grupo, 23,8% persistió en la misma lesión y 76,2% evolucionó a una lesión mayor dentro de los 12 a 24 meses (signos de VPH evolucionó a NIC I o frotis atípico a NIC I o NIC I a NIC II).

Seguimiento post-lesión

Tuvo seguimiento post-lesión regular 71,1% de las jóvenes mientras que 28,9% obtuvo un seguimiento post-lesión irregular. El 52% (26/50) de las mujeres que recibieron un seguimiento post-lesión irregular no tenía un registro de Pap en los últimos tres años o más y el 48% restante tenía una lesión en el último Pap realizado y no registró un Pap control posterior (Tabla 2).

Seguimiento *regular* incluye: pacientes con dos Pap normales seguidos en un intervalo menor a tres años. Seguimiento *irregular* incluye: *sin Pap: pacientes que no tenían registro de un Pap desde hace tres años o más y °Pap anormal: Pacientes que teniendo un Pap anormal no registraban un nuevo Pap control dentro de los dos últimos años.

Frecuencias del VPH en el grupo de mujeres con seguimiento post-lesión irregular. En 88% (44/50) de estas mujeres se detectó VPH. El 68% correspondió a casos con infección única y 20% a infección múltiple. Los principales genotipos de VPH registrados en los casos de infección única fueron VPH16 (36,4%), VPH58 (6,8%), VPH18, VPH33, VPH35 y VPH11 (4,5% cada uno). Las infecciones múltiples registraron una mayor frecuencia del grupo viral VPH16/otro (13,6%) y VPH16/18/ otros (4,5%) (Tabla 3).

Tabla 2. Seguimiento post-lesión en el total de mujeres según diagnóstico de los Pap

Seguimiento post-lesión	n	%		n	%
Regular	123	71,1			
Irregular	50	28,9	*Sin Pap °Pap anormal	26 24	52 48
Totales	171	100		50	100

Tabla 3. Frecuencias de los genotipos de VPH positivos en las mujeres con seguimiento post-lesión Irregular

Genotipos de VPH (+)	n	%
Alto riesgo		
VPH 16	16	36,4
VPH 18	2	4,5
VPH 31	1	2,3
VPH 33	2	4,5
VPH 35	2	4,5
VPH 39	1	2,3
VPH 51	1	2,3
VPH 56	1	2,3
VPH 58	3	6,8
VPH 66	1	2,3
Bajo riesgo		
VPH 11	2	4,5
VPH 53	1	2,3
VPH 81	1	2,3
Infecciones múltiples		
VPH16/Otro	6	13,6
VPH16/18	1	2,3
VPH16/18/Otro	2	4,5
VPH otros	1	2,3
Total	44	100

Discusión

Actualmente, la infección cervical por VPHAR en adolescentes y jóvenes es un problema complejo que requiere la atención por parte del servicio de salud pública. Por ello, consideramos importante estudiar una población joven con LBG y LAG para conocer la frecuencia y distribución del VPH y su seguimiento post-lesión.

En el presente estudio, en la mayoría de las jóvenes se detectó VPH (84,8%) y como infección única; la frecuencia global de los genotipos de VPHAR fue de 59,6% y de VPHBR 4,6%. De los ocho casos que presentaron VPHBR, tres casos presentaron lesiones de alto grado; dos casos presentaron NIC II y un caso NIC inclasificable. En relación a ello, se podría especular que corresponderían a aquellas pacientes que posteriormente presentan regresión de la lesión.

Dentro de la literatura científica revisada sólo se encontró un estudio similar, en Cuba, el cual reportó una

frecuencia de 65,7% de infección de VPH en un grupo de 32 adolescentes con lesiones cervicales¹⁵. En general, los estudios revisados se focalizan a población general de adolescentes y jóvenes para obtener prevalencia de VPH. A pesar de ello, se puede hacer referencia a lo reportado para la Región de la Araucanía-Chile en población entre 18-77 años, donde la alta frecuencia global de VPH encontrada fue similar al presente estudio¹¹. Además, las publicaciones sobre la historia natural de VPH mencionan que el riesgo de encontrar un Pap alterado aumenta con la persistencia de tipos de VPHAR en la mucosa cervical^{16,17}.

El VPH 16 predominó ampliamente sobre los otros tipos virales (27,8% en lesiones de bajo grado (LBG) y 48,4% en lesiones de alto grado (LAG). Contrariamente, el VPH18 obtuvo una baja frecuencia (1,9 y 2,2% en LBG y LAG respectivamente). Ili y cols¹¹, reportaron una mayor frecuencia para los tipos virales de AR y BR, lo

cual podría indicar que se pueden encontrar diferencias cuando se segmenta la población por grupos etarios. Más aún, las variaciones observadas en la prevalencia del VPH y la edad, limita la factibilidad de hacer comparaciones entre estudios. Debe tenerse presente que los datos de prevalencia se ven influenciados por diversos factores como la edad, el comportamiento sexual de la población, la localización geográfica, sensibilidad y especificidad de las técnicas empleadas, entre otros¹⁸. Es así como, un estudio realizado en jóvenes inglesas entre 16 y 24 años (la mayoría con Pap normal) detectó una frecuencia de VPH de 35% en muestras de vulva-vagina¹⁹. Otro estudio, en usuarias del programa de CCU en Colombia, encontró una frecuencia de VPH de 31% en mujeres bajo 24 años de edad, con LBG y sin antecedentes de citología alterada²⁰. En Estados Unidos de América se reportó una prevalencia de 18,3% en adolescentes entre 14 y 19 años⁴. En Chile, un estudio realizado en mujeres bajo 25 años de edad, con auto-toma de muestra cervico-vaginal, obtuvo una prevalencia de VPH de 30,9%²¹. Ferreccio y cols., encontraron que en jóvenes entre 15 y 24 años se observaba la mayor prevalencia de VPH, y una positividad para VPH de 11,2 y 55,9% en mujeres con citología normal y anormal, respectivamente²².

Dados estos antecedentes, la alta frecuencia de VPH observada en el presente estudio era esperable, debido a que estas pacientes fueron jóvenes con antecedentes de Pap anormal, a las cuales se les tomó biopsia y fueron tratadas con colposcopia. Estudios de incidencia y prevalencia, en forma repetida han demostrado que el curso natural de las infecciones del VPH en mujeres jóvenes tiene una prevalencia promedio de 20% y rangos de incidencia que alcanzan a 50% dentro de tres a cuatro años después de iniciada la vida sexual^{5,23}.

En jóvenes sexualmente activas, el riesgo de contraer la infección por VPH se ha asociado significativamente con la edad, número de parejas sexuales y frecuencia de sexo vaginal, entre otros⁶. Un estudio realizado en jóvenes chilenos de ambos sexos comprobó que tuvieron, en promedio, su primera relación sexual antes de los 16 años²⁴. Si tomamos en cuenta, la edad de inicio de las relaciones sexuales y el rango de edad (25-64 años) considerado en el programa de tamizaje del CCU, se observa que las mujeres bajo 25 años quedan expuestas a contraer el VPH entre los 16 a 24 años, antes de entrar rutinariamente al programa. Sumado a lo dicho, está el agravante que si las jóvenes no eliminan el virus en forma natural, la persistencia de la infección dentro de un período de tres años puede provocar la aparición de lesiones cervicales y cáncer prematuramente^{6,17}. Un estudio realizado en mujeres bajo 30 años reportó que en 85% de las pacientes se produjo la eliminación de la infección viral a los dos y medio años de seguimiento, mientras que en 10% de las mujeres persistió la infección

y en 5% la lesión progresó²⁵. En China, observaron una persistencia viral en 17,35% de las mujeres infectadas y que el genotipo más persistente fue el VPH16 con 18,2%. Según la lesión cervical, la persistencia de la infección por VPH fue de 13,7% en NIC I y 88,9% en NIC II/III²⁶. Estos datos cobran mucha relevancia en el grupo de jóvenes que presentó un seguimiento post-lesión irregular 28,9% (Tabla 3), donde la gran mayoría de las pacientes fueron VPH positivas (88%). Además, las mujeres que presentaron ausencia de registro de Pap por más de tres años, quedan expuestas a desarrollar algún tipo de lesión en el futuro.

En el presente estudio la lesión cervical persistió o progresó en 12,3% (21/171) de las mujeres, dentro de 12 a 24 meses desde la lesión que motivó su visita a la unidad de patología cervical; en un alto porcentaje (76,2% 16/21) de las jóvenes se evidenció una evolución de la lesión. Las indicaciones del Ministerio de Salud (MINSAL) señalan al respecto que, en pacientes con NIC I y antecedentes de Pap previo de lesiones de bajo grado o atípico inespecífico, corresponde hacer un seguimiento con Pap cada 6 meses o con tipificación para VPH a los 12 meses⁹. En razón de estos antecedentes, las jóvenes con seguimiento irregular conforman un grupo de alto riesgo, con elevadas posibilidades que sus lesiones persistan o progresen a cáncer. La no repetición de un Pap con resultado menos que óptimo, puede deberse a la falta de conocimiento de la joven, lo que significa sub-diagnosticar una lesión. Por otro lado, el que un grupo de jóvenes no registró Pap por más de tres años (52% 26/50) conlleva a especular que las jóvenes no vuelven al consultorio a conocer el resultado de su último Pap, se cambian de residencia o abandonan el seguimiento por otras razones. En un estudio realizado en México en jóvenes universitarias, las razones dadas para no hacerse el Pap fueron por vergüenza o falta de información en 72,1 y 63,5%, respectivamente²⁷. En Chile, Urrutia y cols., encontraron que sólo 17,5% de las adolescentes sexualmente activas se habían realizado un Pap; sin embargo, 78,3 y 70,8% respondían correctamente que el VPH y tener múltiples parejas sexuales, son factores de riesgo para el desarrollo del CCU. Los autores concluyeron que si bien se observa un conocimiento de las jóvenes sobre el CCU, existe una cierta desidia por tomarse el Pap²⁸. En Inglaterra, solamente 15% de las pacientes encuestadas entre 16 y 24 años manifestó estar consciente que el VPH podía causar CCU²⁹.

En otro estudio, realizado en niñas y mujeres bajo 25 años de edad, se menciona que la inmunización mediante vacuna anti-VPH tuvo una alta eficacia y buena aceptación clínica³⁰. Sin duda, la vacunación de las adolescentes es clave para la prevención del CCU; aunque las vacunas existentes no cubren todos los virus de AR, son una estrategia eficaz, en poblaciones donde el VPH 16 tiene una alta frecuencia, como es el caso del grupo de jóvenes

del presente estudio.

Para concluir, los beneficios del programa de tamizaje del CCU para reducir la morbilidad y mortalidad son bien conocidos. Sin embargo, la disminución de la edad a la que se inicia la actividad sexual, los cambios en las conductas sexuales de las nuevas generaciones y la alta frecuencia del VPH, presentan un escenario donde se hace necesario modificar la cobertura (edad) del programa de tamizaje para seguir reduciendo las tasas de morbilidad y mortalidad, considerar la vacunación de las jóvenes antes de iniciar relaciones sexuales y la genotipificación del VPH en paralelo al Pap, como estrategias de salud pública.

Resumen

Introducción: En Chile, el cáncer cérvico-uterino (CCU) es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en la mujer. El principal agente causal es el virus papiloma humano (VPH), descrito como la infección de transmisión sexual más frecuente entre jóvenes

sexualmente activas. El comienzo precoz de la vida sexual incrementa las posibilidades de infección con VPH; esto puede implicar un eventual desarrollo prematuro de neoplasia intraepitelial cervical y CCU, creando un importante problema de salud pública. **Objetivo:** Presentar la frecuencia del VPH en mujeres bajo 25 años de edad, participantes del programa de CCU y su seguimiento post-lesión. **Material y Métodos:** Se genotipificaron 173 muestras cervicales, mediante reacción de polimerasa en cadena e hibridación no radioactiva (*reverse line blot*). **Resultados:** La frecuencia global del VPH fue 84,8%. El genotipo más frecuente fue VPH16. En 12,3% la lesión cervical persistió o evolucionó a una mayor. Se encontró 28,9% de mujeres con seguimiento post-lesión irregular; en este grupo, 88% fue VPH (+) y 52% no tuvo registro de Papanicolaou en los últimos tres años. **Discusión:** Los resultados obtenidos reafirman la utilidad de complementar el Papanicolaou con detección del VPH como herramienta de tamizaje primario en mujeres sexualmente activas. Además sugieren la posibilidad de ampliar la edad de cobertura del programa de tamizaje.

Referencias bibliográficas

- 1.- MINSAL D. Defunciones por tumor maligno del cuello del útero (CIE-10: C53.-), según Región de residencia. Chile, 2000-2010. 2012 [cited 2013 May 25]; Available from: http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2012/12/Def_Mort_obs_ajust_tumores_Region_2000-2010.xlsx
- 2.- Muñoz N, Castellsague X, de González A B, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/1-10.
- 3.- Woodman C B, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 2007; 7 (1): 11-22.
- 4.- Forhan S E, Gottlieb S L, Sternberg M R, Xu F, Datta S D, McQuillan G M, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among female adolescents aged 14 to 19 in the United States. *Pediatrics* 2009; 124 (6): 1505-12.
- 5.- Smith J S, Melendy A, Rana R K, Pimenta J M. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008; 43 (4, Suppl): S5.e1-S5.e62.
- 6.- Kahn J A, Rosenthal S L, Succop P A, Ho G Y, Burk R D. The interval between menarche and age of first sexual intercourse as a risk factor for subsequent HPV infection in adolescent and young adult women. *J Pediatr* 2002; 141 (5): 718-23.
- 7.- Winer R L, Kiviat N B, Hughes J P, Adam D E, Lee S K, Kuypers J M, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191 (5): 731-8.
- 8.- Peralta R, Fúster F, Medina D. Virus de papiloma humano en niñas y adolescentes. *Rev Méd Costa Rica Centroamer* 2008; 65 (585): 277-83.
- 9.- MINSAL. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino. In: Salud Md, (ed). 2010.
- 10.- López J, Ili C G, Brebi P, García P, Capurro I, Guzmán P, et al. Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas de cuello uterino. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1343-50.
- 11.- Ili C G, Brebi P, López J, García P, Leal P, Suárez E, et al. Genotyping of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia in a high-risk population. *J Med Virol* 2011; 83 (5): 833-7.
- 12.- Aedo S, Melo A, García P, Guzmán P, Capurro I, Roa J C. Detección y tipificación de virus papiloma humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCR-RFLP. *Rev Med Chile* 2007; 135: 167-73.
- 13.- Roa J C, García P, Gómez J, Fernández W, Gaete F, Espinoza A, Lepetic A, Suárez E. HPV genotyping from invasive cervical cancer in Chile. *Intern J Gynecol Obstetr* 2009; 105: 150-3.
- 14.- van den Brule A J C, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, Schouls L M, Meijer C J L M, Snijders P J F. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (3): 779-87.
- 15.- Martínez Chang Y M, Sarduy Nápoles M. Manejo de las adolescentes con neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Cubana Invest Bioméd* 2006; 25: 1-15. <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v25n1/ibi01106.pdf>
- 16.- Ho G Y F, Bierman R, Beardsley L, Chang C J, Burk R D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338 (7): 423-8.
- 17.- Woodman C B J, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *The Lancet* 2001; 357 (9271): 1831-6.
- 18.- Clifford G M, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders P J, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005; 366 (9490): 991-8.
- 19.- Howell-Jones R, de Silva N, Akpan M, Oakeshott P, Carder C, Coupland L, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) infections in sexually active adolescents and young women in England, prior to widespread HPV immunisation. *Vaccine* 2012; 30 (26): 3867-75.

- 20.- Farfán-Vargas Y A, García-Robayo D A, Arias Murillo Y, Morales O L, Isaza M, Aristizábal Gutiérrez F A. Genotipificación del virus de papiloma humano en mujeres con hallazgo citológico de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) o de significado indeterminado (ASC-US) en Bogotá, Colombia. *Rev Colombiana Ciencias Químico-Farmacéuticas* 2010; 39: 42-54.
- 21.- Castillo M, Castillo C, Aravena M. Sistematización de la información sobre cáncer cérvico uterino en Chile: Revisión y análisis de estudios de costo-efectividad de la vacuna contra VPH. Departamento de Economía de la Salud División de Planificación Sanitaria Subsecretaría de Salud Pública MINSAL 2011; Registro Propiedad Intelectual: 202.390. Revisión noviembre de 2013. Disponible desde: <http://desal.minsal.cl/wp-content/uploads/2013/09/Sistematizaci%C3%B3n.pdf>
- 22.- Ferreccio C, Prado R, Luzoro A, Ampuero S, Snijders P J F, Meijers C J L M, et al. Prevalencia poblacional y distribución por edad del virus papiloma humano entre mujeres. *Boletín de la Escuela de Medicina* 2005; 30 (1): 34-9. <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/20051/articulo6.pdf>
- 23.- Moscicki A-B, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2010; 19 (8): 2055-65.
- 24.- González A E, Molina G T, Montero A, Martínez N V, Leyton M C. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1261-9.
- 25.- Rodríguez A C, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle P E, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 (7): 513-7.
- 26.- Wang S, Wei H, Wang N, Zhang S, Zhang Y, Ruan Q, et al. The prevalence and role of human papillomavirus genotypes in primary cervical screening in the northeast of China. *BMC Cancer* 2012; 12 (1): 160.
- 27.- Lama-González E, Godoy-Montañez C, Aguilar-Ayala F J, Rejón-Peraza M, Gutiérrez-Solís A. Nivel de conocimientos de los estudiantes con respecto a la transmisión del VPH. *Revista Odontológica Latinoamericana* 2008; 0 (1): 61-4.
- 28.- Urrutia MT, Concha X, Riquelme G, Padilla O. Conocimientos y conductas preventivas sobre cáncer cérvico-uterino y virus papiloma humano en un grupo de adolescentes chilenas. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 600-6.
- 29.- Marlow L A V, Waller J, Wardle J. Public awareness that HPV is a risk factor for cervical cancer. *Br J Cancer* 2007; 97 (5): 691-4.
- 30.- Sow P S, Watson-Jones D, Kiviat N, Changalucha J, Mbaye K D, Brown J, et al. Safety and immunogenicity of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized trial in 10-25-year-old HIV-seronegative African girls and young women. *J Infect Dis* 2013; 207 (11): 1753-63.